

УДК 547.2:615.9]: [612.26:612.82 – 092.9

ВЛИЯНИЕ ЭТАНОЛА И СУКЦИНАТА НА СКОРОСТЬ ПОТРЕБЛЕНИЯ КИСЛОРОДА ГОМОГЕНАТАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

А.В. Лелевич

УО «Гродненский государственный медицинский университет»



ЛЕЛЕВИЧ Анна Владимировна – аспирант кафедры патофизиологии.
Тел. раб. 44-26-69
e-mail: mne@grsmi.unibel.by

Проведено исследование скорости дыхания гомогенатами головного мозга крыс, получавших 15% раствор этанола в течение 8 месяцев. Обнаружено, что отмена алкоголя вызывает угнетение дыхания, инкубация с 50мМ этанола приводила к увеличению скорости потребления кислорода тканями головного мозга. Стимулирующий эффект сукцината наблюдался только в контрольной группе и в группе без отмены этанола. Заключение, что развиваются адаптационные механизмы к хроническому поступлению этанола, препятствующие развитию тканевой гипоксии.

Ключевые слова: хроническая алкогольная интоксикация, скорость дыхания, головной мозг, крысы.

The oxygen intake rate by homogenates in the brain of rats receiving 15% solution of ethanol for 8 months has been studied. It has been revealed that the discontinuance of alcohol consumption initiates the inhibition of tissue respiration, but the incubation with 50mM ethanol led to the increase of oxygen intake rate by the brain tissues. The activating effect of succinate was observed only in the control group, and in the group without the discontinuance of alcohol consumption. It has been concluded that the adaptive mechanisms to chronic ethanol intake develop, and these mechanisms prevent from the development of tissue hypoxia.

Key words: chronic alcohol intoxication, oxygen intake rate, brain, rats.

Введение

Несмотря на активную борьбу с алкоголизмом, ведущуюся во всем мире, это заболевание пока еще остается одной из наиболее сложных, актуальных и еще до конца не решенных как социальных, так и медикобиологических проблем.

Существуют различные направления исследования патогенеза алкоголизма: изучение влияния алкоголя на нейротрансмиттерные системы мозга [1, 13, 17], исследование особенностей обмена этанола [3, 9], исследование наследственной предрасположенности к алкоголизму [15, 16]. Одной из теорий патогенеза алкогольной зависимости, которая активно развивалась в 80-е годы, является теория развития гипоксии под влиянием этанола [4].

Показана роль кислородной недостаточности в патогенезе алкоголизма при изучении функции внешнего дыхания и показателей транспорта кислорода у больных алкоголизмом [6, 7]. Полученные авторами данные указывают на важную роль дыхательного компонента в развитии гипоксии на ранних стадиях развития алкоголизма и тканевого – в третьей стадии. Обнаружена обратная корреляция между степенью тяжести острых алкогольных психозов и степенью снижения артерио-веноз-

ной разницы по кислороду. С другой стороны, у больных алкоголизмом обнаружено увеличение артерио-венозной разницы и коэффициента утилизации кислорода и кислородной емкости крови. Кроме того, отмечается сдвиг кривой диссоциации гемоглобина вправо, снижение количества эритроцитов и гемоглобина, повышение концентрации фетального гемоглобина [5]. Длительное употребление этанола угнетает окислительно-восстановительные процессы, снижает уровень тканевого дыхания, изменяет активность дыхательных ферментов [16]. Так же известно, что при остром введении этанола происходит оксидативная деградация митохондриальной ДНК в печени, головном мозге, сердце и скелетной мускулатуре [12].

В связи с высоким уровнем обмена наиболее чувствительным органом к гипоксии является головной мозг. Данные о действии этанола на дыхание нервных клеток довольно противоречивы. Так, было показано, снижение интенсивности дыхания тканью мозга у кроликов при хронической алкоголизации [4], в то же время было установлено, что алкоголь активизирует окислительные процессы в нервной ткани [14].

Таким образом, гипоксические состояния, раз-

вивающиеся при хронической алкогольной интоксикации, требуют дальнейшего изучения. Нами была исследована скорость поглощения кислорода отделами головного мозга.

Материалы и методы

Исследования проводили на белых беспородных крысах-самцах. Модель хронической 8-месячной алкоголизации воспроизводили исходя из имеющейся аналогии [2] в собственной модификации. Животных помещали в клетки, где в качестве единственного источника жидкости был раствор этанола. Концентрация раствора в течение первого месяца алкоголизации составляла 5%, второго – 10%, а начиная с 3-го месяца и до конца эксперимента – 15%. Контрольная группа содержалась в аналогичных экспериментальных условиях с потреблением воды. Перед декапитацией животные голодали 12 часов, за 1 час до забоя у них забирали поилки с жидкостью.

Крысы были разделены на несколько групп: 1-ая – контрольная группа животных (n = 8); 2-ая – животные, алкоголизованные в течение 8 месяцев (n = 8); 3-ья – животные, алкоголизованные в течение 8 месяцев, которым за 1 сутки до декапитации раствор алкоголя заменяли водой (n = 8); 4-ая – животные, алкоголизованные в течение 8 месяцев, которым за 3 суток до декапитации раствор алкоголя заменяли водой (n = 8). После декапитации у животных быстро извлекали головной мозг, выделяли кору больших полушарий и мозжечок, готовили гомогенаты.

Определяли скорость потребления кислорода (скорость дыхания) гомогенатами коры больших полушарий и мозжечка головного мозга в полярографической закрытой термостатируемой ячейке, объемом 1,25 мл с помощью электрода Кларка [11] в присутствии этанола (50 мМ) и сукцината (5 мМ). Скорость дыхания (V) выражали в мл O₂ · мин/г ткани.

Статистическую обработку полученных данных проводили по общепринятому сравнению исследуемых показателей с применением T-статистики и критерия Стьюдента.

Результаты

Исследования показали (рис. 1), что при хронической алкогольной интоксикации отмечается повышение скорости потребления кислорода гомогенатами (достоверно гомогенатами мозжечка головного мозга).

В то же время отмена этанола у крыс вызывала достоверное снижение интенсивности дыхания гомогенатами коры больших полушарий головного мозга крыс на 1-ые и сутки отмены и гомогенатами мозжечка крыс в 1-ые и 3-ьи сутки отмены. Добавление алкоголя вызывало достоверное повы-

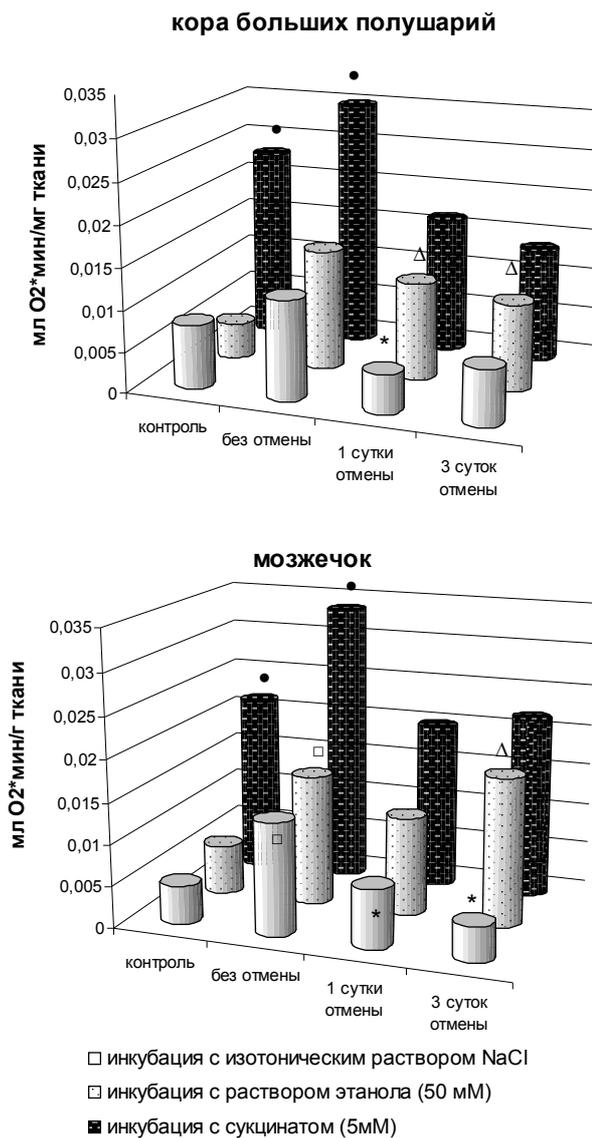


Рис. 1. Скорость потребления кислорода гомогенатами головного мозга крыс, хронически получавших этанол.

Примечание:

- - достоверно по сравнению с группой без отмены (p<0,05)
- * - достоверно по сравнению с группой без отмены (p<0,05)
- △ - достоверно по сравнению с исходными значениями той же подгруппы (p<0,05)
- - достоверно по сравнению со значениями при инкубации с этанолом той же подгруппы (p<0,05)

шению скорости дыхания гомогенатами коры головного мозга в обеих группах с отменой этанола и гомогенатами мозжечка (достоверно в группе с отменой этанола на 3-ьи сутки). Имелась тенденция к снижению интенсивности дыхания гомогенатами коры головного мозга в контрольной группе при добавлении этанола. Стимулирующий эффект сукцината проявлялся в контрольных группах и в группах с хронической алкогольной интоксикацией без отмены этанола и отсутствовал в группах с отменой алкоголя.

Обсуждение

Повышение скорости потребления кислорода гомогенатами головного мозга крыс при хронической алкогольной интоксикации свидетельствует о существовании адаптационных механизмов, возникающих в ответ на длительное поступление алкоголя в организм. Данный приспособительный механизм позволяет длительно функционировать процессам тканевого дыхания, обеспечивая потребности головного мозга в кислороде у алкоголизованных крыс. Угнетение скорости дыхания при отмене этанола и выраженное усиление ее при инкубации гомогенатов с этанолом свидетельствует о необходимости присутствия этанола в повышенной концентрации для процессов тканевого дыхания у алкоголизованных крыс. Отсутствие стимулирующего эффекта сукцината в группах животных с отменой этанола указывает на напряжение процессов тканевого дыхания при отмене алкоголя у крыс.

Таким образом, приведенные данные дают основания полагать, что существует адаптационный механизм к хронической алкогольной интоксикации, связанный с функционированием процесса окислительного фосфорилирования в условиях хронической алкоголизации. Отмена этанола приводит к развитию тканевой гипоксии. Устранение кислородной недостаточности при добавлении этанола, вероятно, связано с тем, что этанол у больных алкоголизмом является необходимым для активации ферментов тканевого дыхания.

Подобные изменения наблюдались нами при изучении влияния этанола на фагоцитарную активность нейтрофилов больных алкоголизмом в период абстинентного синдрома [8]. Было выявлено увеличение фагоцитарной активности у них при инкубации крови с этанолом.

Скорее всего, вышеописанные изменения процессов биологического окисления в первую очередь происходят в головном мозге, как наиболее чувствительном к кислородному голоданию. Развивающаяся тканевая гипоксия является важным звеном в развитии зависимости от алкоголя и формировании абстинентного синдрома и может иметь значение в нарушении нейротрансмиттерных систем при развитии алкоголизма.

Литература

1. Анохина И.П. Биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ (патогенез): Лекции по наркологии / Под ред. проф. Н.Н. Иванца. - М.: Медицина, 2001. - С. 223-232.

2. Буров Ю. В., Жуков В. Н. Биологические модели хронического алкоголизма // Итоги науки и техники. Винити. Токсикология. - М., 1984. - Т. 13. - С. 57-92.
3. Езрилев Г. И. Новые аспекты патогенеза алкоголизма. - Л.: Медицина, 1975. - 144 с.
4. Зиняк М. Я. Состояние тканевого дыхания при хронической алкогольной интоксикации // Проблемы клиники, терапии, патогенеза алкоголизма: Сб. науч. тр. - М., 1988. - С. 57-60.
5. Кириленко Н. И. Кислородная недостаточность в патогенезе хронической алкогольной интоксикации // Врач. дело. - 1978. - № 7. - С. 116-118.
6. Кондрашенко В. Т. Нарушение соматических функций в зависимости от стадий развития алкоголизма // Журн. невропатологии и психиатрии. - 1980. - № 2. - С. 257-261.
7. Кондрашенко В. Т. Гипоксия при острых экзогенных психозах и его лечение // Журн. невропатологии и психиатрии. - 1980. - № 6. - С. 898-904.
8. Лелевич А. В., Троян Э. И. Влияние этанола в различных концентрациях *in vitro* на фагоцитарную активность нейтрофилов больных алкоголизмом // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. - 2003. - №3. - С. 17-19.
9. Островский Ю. М. Метаболическая концепция генеза алкоголизма. Этанол и обмен веществ. - Минск: Наука и техника, 1982. - С. 6-41.
10. Сытинский И. А. Биологические основы действия этанола на центральную нервную систему. - М.: Медицина, 1980. - 192 с.
11. Уильямс Б., Уилсон К. Методы практической биохимии / Под ред. С. Е. Северина. А. Д. Винограда, - М.: Мир, 1978. - 268 с.
12. Abdellah Mansouri, Christine Demeilliers, Sabine Amsellem et al. Acute ethanol administration oxidatively damages and depletes mitochondrial DNA in mouse liver, brain, heart, and skeletal muscles: protective effects of antioxidants // The journals of pharmacology and experimental therapeutics. - 2001. - Vol. 298, N 2. - P. 737-743.
13. Grace A. A. The tonic/phasic model of dopamine system regulation and its implications for understanding alcohol and psychostimulant craving // Addiction. - 2000. - Vol. 95, N 2. - P. 119-128.
14. Kalant H. Some recent physiological and biochemical investigations on alcohol and alcoholism. A review // Quarterly journal of studies on alcohol. - 1962. - Vol. 23. - P. 52-93.
15. Li T. K. Pharmacogenetics of responses to alcohol and genes that influence alcohol drinking // Journal of studies on alcohol. - 2000. - Vol. 61, N 1. - P. 5-12.
16. Schuckit M. A. New findings in the genetics of alcoholism // The journal of the American Medical Association. - 1999. - Vol. 281, N 20. - P. 1875-1876.
17. Tsai G., Coyle J. T. The role of glutamatergic neurotransmission in the pathophysiology alcoholism // Annual review of medicine. - 1998. - Vol. 49. - P. 173-184.

Resume

THE INFLUENCE OF ETHANOL AND SUCCINATE ON THE RESPIRATION RATE (OXYGEN INTAKE) BY HOMOGENATES IN THE RAT BRAIN

D. A. Maslakov, A. V. Lelewich, E. I. Troyan
Grodno State Medical University

The aim of this study was to investigate the influence of chronic alcohol intoxication, discontinuance of alcohol consumption, and to study the effects of ethanol and succinate on the respiration rate by homogenates in the rat brain. It is supposed, there is an adaptive mechanism to chronic alcohol intake. This mechanism is related to the functioning oxidative phosphorylation in chronic alcoholization.