

## ОСОБЕННОСТИ УТИЛИЗАЦИИ ГЛЮКОЗЫ ТКАНЯМИ МОЗГА АЛКОГОЛЬЗАВИСИМЫХ КРЫС

Поступила 16.07.13

Выясняли способность тканей мозга контрольных и алкогользависимых крыс утилизировать глюкозу в условиях экспериментальной гипергликемии. Для этого определяли артерио-венозную разницу (АВР) уровней глюкозы в головном мозгу (*arteria carotis comm. – sinus sagittalis inf.*) и сравнивали данный показатель с таковым для тканей организма в целом (пробы из бедренных вен; АВР *a. carotis comm. – v. femoralis*). Пробы крови отбирали натощак и через 30 мин после глюкозной нагрузки (0.33 г глюкозы на 1 кг массы тела в виде 20 %-ного раствора, внутривенно). У контрольных крыс ( $n = 10$ ) упомянутая выше исходная разница для мозга (АВР<sub>м</sub>) составляла  $0.7 \pm 0.1$ , а для всего организма (АВР<sub>о</sub>) –  $0.5 \pm 0.1$  мМ. У алкогользависимых животных ( $n = 10$ ) соответствующие значения равнялись  $0.2 \pm 0.1$  и  $0.4 \pm 0.1$  мМ. После глюкозной нагрузки АВР<sub>м</sub> у контрольных крыс составляла  $0.8 \pm 0.1$  (прирост 0.1 мМ), а АВР<sub>о</sub> –  $0.9 \pm 0.1$  мМ (прирост 0.4 мМ). У алкогользависимых животных аналогичные значения соответствовали  $0.2 \pm 0.1$  (т. е. прирост отсутствовал) и  $0.7 \pm 0.1$  мМ (прирост 0.3 мМ). Таким образом, способность алкогользависимого мозга утилизировать глюкозу существенно снижается. Можно предполагать, что причиной этого является уменьшение активности ферментов, обеспечивающих гликолиз.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** артерио-венозная разница (АВР) уровней глюкозы, утилизация глюкозы мозгом, глюкозная нагрузка, алкогольная зависимость.

### ВВЕДЕНИЕ

В серии экспериментов на алкогользависимых крысах мы получили косвенные указания на то, что потребление глюкозы тканями организма у таких животных снижается [1, 2]. Основанием для этого был тот факт, что алкогользависимые животные при свободном доступе к поилке с раствором глюкозы практически не потребляли его, в то время как для здоровых крыс глюкоза, сахар и все сладкие продукты являются любимым лакомством, т. е. проявляют гедонические свойства. Отсутствие влечения к глюкозе на фоне выраженной гипогликемии у алкогользависимых животных было явно неестественным. Продолжительность принудительной алкоголизации (а следовательно, и степень зависимости) напрямую влияла на количество употребляемой глюкозы: чем дольше продолжалась алкоголизация (восемь, 12 и 16 недель), тем мень-

шим становилось добровольное потребление глюкозы [1, 2].

В связи с этим очевидный интерес представляли прямые измерения характеристик утилизации глюкозы (в частности, артерио-венозной разницы (АВР) уровней данного моносахарида в условиях глюкозной нагрузки) у нормальных и алкогользависимых животных. Естественно, следовало обратить внимание на данную характеристику для тканей мозга – АВР<sub>м</sub> (для мозга глюкоза является единственным энергетическим субстратом) и остальных тканей организма – АВР<sub>о</sub>. С учетом этого мы предприняли исследование АВР по глюкозе, поступающей с кровью в мозг и остальные ткани организма, у здоровых и алкогользависимых крыс.

### МЕТОДИКА

Эксперименты были выполнены на 20 крысах обоих полов массой 200–250 г. Животные находились в стандартных условиях вивария с принудительной вентиляцией и стабилизированной температурой

<sup>1</sup>Донецкий национальный медицинский университет МЗ Украины (Украина).

Эл. почта: panova-tatyana@mail.ru (Т. И. Панова).

(17–22 °С); 10 крыс составляли контрольную группу, а остальные 10 – экспериментальную. Животные экспериментальной группы предварительно в течение 16 недель подвергались принудительной алкоголизации: жидкостью для питья у них служил подслащенный 10 %-ный раствор этанола; доступ к пище был свободным. Накануне вечером перед взятием проб крови кормушки из клеток убирали. Взятие проб крови производилось под тиопенталовым наркозом (90 мг/кг).

Для выяснения степени утилизации глюкозы мозгом ее концентрацию определяли в артериальной крови, взятой из общей сонной артерии (*a. carotis comm.*), и в венозной крови, оттекающей от мозга и взятой из нижнего церебрального сагиттального синуса (*sinus sagittalis inf.*). Для оценки утилизации глюкозы тканями всего организма оценивали АВР для артериальной крови из *a. carotis comm.* и венозной крови из правой или левой бедренной вены (*v. femoralis*) [3]. При этом учитывали, что кровь, оттекающая от мозга через *sinus sagittalis*, в дальнейшем смешивается с остальной массой венозной крови.

Из каждого из указанных сосудов взятие проб крови осуществляли дважды – утром натощак и через 30 мин после создания состояния кратковременной гипергликемии. Для этого в *v. femoralis* вводили 20 %-ный раствор глюкозы из расчёта 1.65 мл на 100 г массы тела животного со скоростью 0.5 мл/мин. Такое количество глюкозы (0.33 г/кг) соответствует количеству, используемому для теста при определении толерантности организма к внутривенно введенной глюкозе.

Уровень глюкозы в цельной крови определяли с помощью стандартного глюкометра и тест-полосок фирмы «Longevita» (Великобритания). Чувствительность метода равнялась 0.1 мМ. Предварительно было проведено калибровочное исследование с определением уровня глюкозы в одних и тех же образцах крови ( $n = 20$ ) с помощью как использованного глюкометра, так и глюкозооксидантного метода с применением стандартных наборов («Lachema», Чехия) в биохимической лаборатории клиники Донецкого национального медицинского университета МЗ Украины. Расхождений результатов, больших чем 0.1 мМ, не было выявлено ни в одном случае.

При обработке числовых результатов экспериментов использовали пакет MedStat [4]. Поскольку распределения измеренных значений уровня глюкозы в крови не отличались значимо от нормально-

го, были применены параметрические методы статистического анализа. Ниже приводятся средние значения и величины стандартных отклонений с указанием доверительных интервалов (ДИ). Межгрупповые сравнения осуществляли с использованием критериев Стьюдента и Даннета.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У интактных животных контрольной группы содержание глюкозы натощак в артериальной крови варьировало от 6.5 до 8.3 мМ, составляя в среднем  $7.5 \pm 0.6$  мМ. В венозной крови уровень глюкозы был ниже: в *sinus sagittalis inf.* –  $6.8 \pm 0.6$  (ДИ 6.0–7.7 мМ), а в *v. femoralis* –  $7.0 \pm 0.6$  мМ (ДИ 6.0–7.7 мМ). Таким образом, АВРм и АВРо уровней глюкозы находились в пределах 0.5–0.8 и 0.3–0.6 мМ соответственно (см. таблицу).

В исследованиях других авторов были получены следующие показатели потребления глюкозы мозгом: 4.5–5.3 мг/100 г ткани · мин [5]; 9 % (0.5 мМ) [5]; 13.1 мг/100 мл крови [6]; 0.054 мг/г мозга · мин [6]; 0.30 мкМ/г · мин [6];  $0.508 \pm 0.063$  мМ/г · мин [7]; 0.8 мМ [8]. Все эти величины выражены в разных единицах измерения, но если их соответствующим образом пересчитать, то они близки к нашим данным или совпадают с ними.

При сравнении значений АВРм и АВРо по глюкозе различия оказались статистически значимыми ( $P < 0.001$ ). В нашем эксперименте разница в утилизации глюкозы мозгом и тканями всего организма у каждого отдельно взятого животного составляла 0.1–0.3 мМ. Это еще раз подтверждает вывод, что мозг потребляет глюкозу заметно активнее, чем другие ткани.

Введение глюкозы приводило к повышению ее концентрации в артериальной крови до  $9.1 \pm 0.8$  мМ (ДИ 7.9–10.0 мМ). Соответственно, и в венозной крови также наблюдалось повышение. В *sinus sagittalis inf.* до нагрузки уровень глюкозы равнялся  $8.3 \pm 0.8$  (ДИ 7.0–9.2 мМ), а в *v. femoralis* –  $8.2 \pm 0.8$  мМ (ДИ 6.9–9.1 мМ). Таким образом, после глюкозной нагрузки у здоровых животных контрольной группы АВРм статистически значимо ( $P < 0.001$ ) возрастала (в среднем на 0.1 мМ) по сравнению с таковой, наблюдаемой натощак, и составляла в среднем  $0.8 \pm 0.1$  мМ (ДИ 0.6–0.9 мМ). Об увеличении АВРм по глюкозе в условиях гипергликемии сообщали и другие авторы [9].

Усвоение глюкозы тканями организма в целом

## Динамика утилизации глюкозы мозгом и тканями организма в целом у интактных и алкогользависимых крыс

## Динаміка утилізації глюкози мозком і тканинами організму в цілому в інтактних та алкогользалежних щурів

Сосуд	Концентрация глюкозы, $M \pm s.d.$ , мМ			
	контроль, $n = 10$		алкогользависимые, $n = 10$	
	до и после глюкозной нагрузки		до и после глюкозной нагрузки	
<i>Arteria carotis comm.</i>	$7.5 \pm 0.6$	$9.1 \pm 0.8^+$	$3.4 \pm 0.3^*$	$5.0 \pm 0.4^{**}$
<i>Sinus sagittalis inf.</i>	$6.8 \pm 0.6$	$8.3 \pm 0.8^+$	$3.2 \pm 0.3^*$	$4.8 \pm 0.4^{**}$
<i>Vena femoralis</i>	$7.0 \pm 0.6$	$8.2 \pm 1.4^+$	$3.0 \pm 0.4^*$	$4.3 \pm 0.3^{**}$
Артерио- венная разница (АВР) по глюкозе:	для мозга ( <i>arteria carotis comm.</i> – <i>sinus sagittalis inf.</i> ) $0.7 \pm 0.1$	$0.8 \pm 0.1^+$	$0.2 \pm 0.1^*$	$0.2 \pm 0.1^*$
	для всего организма ( <i>arteria carotis comm.</i> – <i>vena femoralis</i> ) $0.5 \pm 0.1$	$0.9 \pm 0.1^+$	$0.4 \pm 0.1^*$	$0.7 \pm 0.1^{**}$
Доверительный интервал для различий значений АВР для мозга и аналогичной разницей для всего организма	от 0.1 до 0.3	от –0.2 до 0	от –0.3 до –0.1	от –0.6 до –0.4

**П р и м е ч а н и е.** \* Различия статистически значимы при сравнении с аналогичными показателями контрольной группы; + различия статистически значимы для показателей до и после глюкозной нагрузки внутри одной группы.

в этих условиях происходило в большей степени. АВР<sub>о</sub> возрастала ( $P < 0.001$ ) по сравнению с измеренной натошак – с  $0.5 \pm 0.1$  до  $0.9 \pm 0.1$  мМ, т. е. в среднем данный показатель увеличивался на 0.4 мМ и находился в пределах 0.8–1.0 мМ (см. таблицу). Иными словами, теперь мозг потреблял глюкозу даже с меньшей интенсивностью, чем организм в целом, что представляется парадоксальным (в таблице разница в утилизации глюкозы мозгом и всем организмом после глюкозной нагрузки приведена как отрицательная величина).

Очевидно, что более полная утилизация глюкозы большей частью тканей организма происходила под воздействием выброса инсулина, спровоцированного глюкозной нагрузкой. Известно, что инсулин в 20 раз повышает интенсивность транспорта молекул глюкозы через мембрану внутрь клеток благодаря активации переносчиков для глюкозы – глюкокиназы и гексокиназы [10]. Инсулин, однако, оказывает своё действие только на клетки, на мембранах которых есть инсулиновые рецепторы, – клетки мышц, печени и жировой ткани. В указанных тканях глюкоза либо депонируется в виде гликогена, либо трансформируется в жирные кислоты. В данном аспекте производимые воздействия должны совершенно не влиять на клетки мозга, поскольку у последних нет рецепторов к инсулину. Вероятно, поэтому в результате глюкозной нагрузки АВР<sub>м</sub> для мозга увеличивалась в малой степени – всего на 0.1 мМ. Основной очевидной причиной такого

увеличения является простое повышение градиента концентраций глюкозы в крови и мозгу.

Переходя к обсуждению результатов, полученных в экспериментальной (алкоголизированной) группе, отметим, что факт наличия сформированной алкогольной зависимости у таких крыс унаследовали по предпочтению раствора этанола в условиях свободного выбора между чистой питьевой водой, 10 %-ным раствором этанола и 5 %-ным раствором глюкозы [1, 2].

В крови предварительно алкоголизованных животных экспериментальной группы динамика концентрации глюкозы отмечалась в значительной степени. Во-первых, при определении уровня глюкозы в крови натошак у крыс наблюдалась стабильная гипогликемия. В *a. carotis communis* этот показатель составлял в среднем  $3.4 \pm 0.3$  (ДИ 2.9–3.8 мМ), в *sinus sagittalis inf.* –  $3.2 \pm 0.3$  (ДИ 2.6–3.6 мМ), а в *v. femoralis* –  $3.0 \pm 0.4$  мМ (ДИ 2.5–3.5 мМ). Степень гипогликемии была в определенной мере пропорциональна длительности алкоголизации и степени алкогольной зависимости [1, 2].

Во-вторых, АВР<sub>м</sub> уровней глюкозы по сравнению со значениями у крыс контрольной группы была ниже. АВР<sub>м</sub> составляла  $0.2 \pm 0.1$  ( $P < 0.001$ ), а АВР<sub>о</sub> –  $0.4 \pm 0.1$  мМ ( $P < 0.001$ ) (см. таблицу). Очевидно, что интенсивность потребления глюкозы алкоголизованным мозгом не просто меньше, чем у здорового мозга, но даже меньше, чем в других тканях организма. Это указывает на то, что в мозгу

под влиянием алкогольной гипогликемии происходят кардинальные перестройки метаболизма.

В-третьих, введение глюкозы в *v. femoralis*, как и следовало ожидать, вызывало повышение уровня данного моносахарида по сравнению с таковым в пробах, взятых натошак. В *a. carotis comm.* названный индекс возрастал до  $5.0 \pm 0.4$  (ДИ 4.5–5.5 мМ;  $P < 0.001$ ), в *sinus sagittalis* – до  $4.8 \pm 0.4$  (ДИ 4.1–5.3 мМ;  $P < 0.001$ ), в *v. femoralis* – до  $4.3 \pm 0.3$  мМ (ДИ 3.9–4.8 мМ;  $P < 0.001$ ). АВР<sub>0</sub> увеличивалась до  $0.7 \pm 0.1$  мМ ( $P < 0.001$ ). Однако у алкогользависимых животных это не приводило к повышению АВР<sub>м</sub>; она оставалась на уровне  $0.2 \pm 0.1$  мМ ( $P = 0.643$ ; см. таблицу). Поскольку кратковременное восстановление нормогликемии не вызывало нормализации усвоения глюкозы в ЦНС, следует думать, что при алкоголизме причина снижения утилизации глюкозы мозгом – не гипогликемия, а уменьшение способности самого мозга усваивать данный энергетический субстрат. Наиболее вероятной причиной этого является снижение ферментативного обеспечения гликолиза.

Результаты нашего исследования позволяют сделать вывод, что алкогользависимый мозг утилизирует глюкозу в значительно меньшей мере, чем здоровый, и такое утверждение справедливо для условий как гипо-, так и гипергликемии.

Если исходить из положения, что в мозгу движущей силой пассивного перехода молекул глюкозы из вне- во внутриклеточное пространство является ее концентрационный градиент (чем больше этот градиент, тем больше молекул входит в клетку), то причину снижения потребления глюкозы в условиях гипогликемии объяснить достаточно легко. Однако объяснить, почему утилизация глюкозы не увеличивается в условиях гипергликемии, затруднительно. Алкоголизованный мозг «отказывается» от глюкозы даже при её достаточном и/или избыточном количестве.

Как уже упоминалось, мы предполагаем, что причиной нарушений усвоения глюкозы мозгом может быть подавление процесса гликолиза. Хотя специальных исследований на указанную тему мы не проводили, с учетом общебиологических принципов регуляции взаимодействия субстрат – фермент можно полагать, что стойкий дефицит молекул субстрата (глюкозы) при алкогольной гипогликемии по принципу обратной связи в конце концов приводит к снижению активности и/или количества молекул ферментов, утилизирующих данный субстрат («за ненадобностью»). Необязательно, чтобы

это затрагивало все ферменты гликолиза. Снижения активности одного-двух ключевых ферментов, лимитирующих скорость потока метаболитов по гликолитической цепи, достаточно для уменьшения «пропускной способности» всего процесса. Такими ключевыми ферментами гликолиза являются гексокиназа (средняя активность 390 МЕ) и фосфофруктокиназа (средняя активность 510 МЕ). Для сравнения упомянем, что средняя активность фосфогексоизомеразы составляет 10300 МЕ, лактатдегидрогеназы – 1500 МЕ и т. д. [6]. Весьма вероятно, что из двух ферментов, упомянутых ранее, наиболее важным является гексокиназа, которая стоит в самом начале цепи, фосфорилируя глюкозу и обеспечивая образование глюкоза-6-фосфата. Попытки компенсировать развитие гипогликемической комы и поддержать энергетический баланс головного мозга путем введения животным даже весьма значительных количеств различных метаболитов глюкозы (гексозофосфатов, лактата, пирувата, фруктозы, галактозы и др.) оказались неудачными. В условиях экспериментальной инсулиновой гипогликемической комы лишь внутривенные инъекции самой глюкозы могут нормализовать энергетический метаболизм мозга и вывести животное из коматозного состояния [6].

В доступной литературе мы не встретили оригинальных работ по исследованию АВР уровней глюкозы для отдельных органов, в том числе для мозга, при различных патологических состояниях, в частности при алкоголизме (хотя такая идея сама по себе не нова). Поэтому мы не можем сопоставить свои данные об уменьшении АВР концентраций глюкозы у алкогользависимых крыс с результатами других исследователей. Мы, однако, обнаружили сообщения о том, что в ткани алкогользависимого мозга глюкозы больше, чем в ткани здорового мозга [11]. В здоровом мозгу крыс глюкозы, по разным данным, 1–4 мкМ [6], 750 мкг, или 0.05 % [10]. Указанные авторы работали с гомогенатом целого мозга и использовали метод радиоактивной индикации (с меченой  $1,6^{14}\text{C}$ -глюкозой); это даёт представление о валовом количестве глюкозы и в клетках, и во внеклеточном пространстве [6]. Подобные данные могут вполне согласоваться с нашей гипотезой. Мы полагаем, что увеличение уровня глюкозы в тканях мозга происходит за счёт скопления ее молекул в межклеточных пространствах. Вероятно, из кровеносных капилляров глюкоза выходит, но внутрь клеток мозга поступает в ограниченных количествах, причем дефектность заключается не

в нарушении диффузии глюкозы в клетку, а, скорее всего, в расстройстве внутриклеточного метаболизма глюкозы. Процесс этот длительный, но в конце концов складывается ситуация, которую мы наблюдали в наших опытах. На первый взгляд, она парадоксальна – на фоне гипогликемии мозг переполнен глюкозой. Однако такая ситуация легко объясняется с учетом минимальной АВР по глюкозе из-за «отказа» клеток мозга утилизировать данный энергетический субстрат.

С этой позиции можно попытаться интерпретировать случаи, о которых иногда упоминается в научной литературе при описании тех или иных патологий, а именно ситуации, когда АВР уровней глюкозы может быть отрицательной. Можно предположить, что в таких случаях в оттекающей от органа крови глюкозы больше, чем в притекающей, именно потому, что её очень много в ткани органа и она «вымывается» из межклеточных пространств в кровь.

Представления о высоких концентрациях глюкозы в межклеточных пространствах мозга хорошо согласуются с известными явлениями – алкогольной гиперосмолярностью и, как следствие, гипертонической дегидратацией клеток и сильной жаждой при алкоголизме. Хотя глюкоза, естественно, обладает определенной осмоактивностью, безусловной главной причиной гиперосмолярности в этой ситуации являются молекулы этанола и ацетальдегида – алкоголь в крови в концентрации 1 г/л (1 ‰) обуславливает повышение осмолярности плазмы на 22 мосмоль/л [11]. Механизмы развития гиперосмолярности, жажды и олигурии при алкоголизме изучены и описаны достаточно полно [10–12]. Добавим лишь, что в своих опытах мы также наблюдали высокую питьевую активность у алкоголизированных крыс [1, 2].

Чувство голода зависит не от абсолютной концентрации глюкозы в крови, а от степени её утилизации тканями (чем меньше утилизация, тем меньше ощущение голода) [13, 14]. В свете подобных представлений обнаруженная нами сниженная АВР концентраций глюкозы легко объясняет хорошо известную анорексию у алкоголиков [15, 16].

Сообщалось, что при экспериментальной инсулиновой гипогликемии у собак быстрое падение концентрации глюкозы в крови в три раза приводит к уменьшению АВРм по глюкозе всего на 10 % и только падение концентрации глюкозы в крови в 7.5 раза вызывает уменьшение данной разницы в 4.3 раза [6]. У овец последний показатель для глю-

козы сохранялся на нормальном уровне в условиях гипогликемии с уровнем глюкозы всего 1–4 мМ [7]. Мы, однако, не можем сопоставлять эти данные со степенью уменьшения АВР в наших условиях, поскольку наши опыты были хроническими, с поддержанием стабильной гипогликемии на протяжении четырех месяцев. Упомянутые же авторы воспроизводили острую гипогликемию, когда мозг просто не успевал перестраиваться на утилизацию альтернативных энергетических субстратов (кетонных тел). О том, что сдвиг в балансе энергетического метаболизма в мозгу в пользу кетонных тел происходит не быстро (как в других тканях), а медленно, в течение как минимум 14–21 дня, сообщалось в работе с изучением влияния фенобарбитала на метаболизм глюкозы и кетонных тел в мозгу крыс [17].

Более точные представления о возможных изменениях метаболизма глюкозы можно получить с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и использования меченой [<sup>18</sup>O]-D-глюкозы [18]. Но эти измерения эксклюзивны и пока мало применимы для практических нужд. Для оценки уровня метаболической активности мозга или другого органа с помощью ПЭТ чаще измеряют АВР не по глюкозе, а по кислороду [19].

Ещё одной возможной причиной снижения АВР уровней глюкозы при алкоголизме могут быть нарушения проницаемости стенок кровеносных капилляров [20]. Переполненность капилляров кровью вследствие расширения венул и затруднения оттока крови от тканей, что чрезвычайно характерно для алкоголизма [21], способствует замедлению и ухудшению транспорта молекул через капиллярную стенку. Показано, что хроническая алкоголизация матерей уменьшает количество и общую площадь поперечного сечения сосудов в головном мозгу крыс [22]. Описаны случаи патологически неравномерной васкуляризации ткани при алкоголизме в виде линейных полосок (такую полосатость авторы назвали «синдромом арбуза») [23].

Заслуживает внимания разная степень уменьшения АВРм и АВРо, наблюдаемая у алкогользависимых животных. Из таблицы видно, что реакция мозга на алкогольную гипогликемию выражена гораздо сильнее, чем у других тканей. При алкоголизме мозг поглощает глюкозы даже меньше, чем другие ткани, в то время как в здоровом организме ситуация противоположна. Мы полагаем, что такая инверсия может быть связана с гораздо большей глубиной перестройки метаболизма мозга. Извест-

но, что в условиях длительной гипогликемии ткани переходят на энергетическое обеспечение кетонными телами, образующимися в печени при неполном окислении свободных жирных кислот [10]. В данном случае до 60 % всего потребляемого кислорода идёт на окисление именно кетонных тел [7]. Можно ожидать, что при этом во всех тканях организма, в том числе нервной, активность ферментов гликолиза снижается («за ненадобностью»). Однако в других тканях, кроме нервной, существуют ряд дополнительных механизмов, помогающих обеспечить и поддержать нормальный уровень глюкозы непосредственно внутри клетки. Такие механизмы включаются в условиях дефицита глюкозы. Это гликогенолиз (в печени и мышцах, которые составляют порядка 40 % всей массы организма) и глюконеогенез (в печени и корковом веществе почек). Таким образом, можно ожидать, что гликолиз в данных тканях хотя и ослаблен, но не в такой мере, как в ЦНС. Соответственно, АВРо хотя и уменьшается, но в меньшей мере, чем АВРм. Весьма важно то обстоятельство, что клетки других тканей, кроме нервной, в принципе в меньшей мере зависят от уровня глюкозы в крови. Причиной этого является то, что они обладают набором ферментов для окисления альтернативных «энергетических» молекул – жирных кислот, аминокислот – и могут использовать их в качестве энергетических субстратов.

Таким образом, мы установили, что у алкогользависимых животных и АВРм, и АВРо концентраций глюкозы в целом снижаются, но АВРм уменьшается более значительно. В таких условиях наблюдается даже инверсия – мозг потребляет глюкозу с меньшей интенсивностью, чем остальные ткани. Мы предполагаем, что «отказ» мозга утилизировать глюкозу обусловлен снижением активности ферментов, обеспечивающих гликолиз. Последнее предположение нуждается в проверке. Это определяет круг будущих исследований – изучить у алкогользированных животных активность ферментов, обеспечивающих разные этапы гликолиза, а также концентрации образующихся промежуточных продуктов данного процесса.

Авторы приносят благодарность проф. Л. В. Натрус и сотрудникам биохимической лаборатории Университетской клиники Донецкого национального медицинского университета МЗ Украины за содействие в определении уровня глюкозы в крови подопытных животных.

Исследования проводились согласно положениям Международной конвенции по защите животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (Страсбург,

1985), а также согласно положениям Комитета по биоэтике Донецкого национального медицинского университета МЗ Украины.

Авторы настоящей статьи – А. К. Бортникова и Т. И. Панова – подтверждают, что у них отсутствует конфликт интересов.

Г. К. Бортникова<sup>1</sup>, Т. И. Панова<sup>1</sup>

## ОСОБЛИВОСТІ УТИЛІЗАЦІЇ ГЛЮКОЗИ ТКАНИНАМИ МОЗКУ АЛКОГОЛЬЗАЛЕЖНИХ ЩУРІВ

<sup>1</sup>Донецький національний медичний університет МОЗ України (Україна).

### Резюме

З'ясовували здатність тканин мозку контрольних та алкогользалежних щурів утилізувати глюкозу в умовах експериментальної гіперглікемії. Для цього визначали артеріо-венозну різницю (АВР) рівнів глюкози в головному мозку (*arteria carotis comm. – sinus sagittalis inf.*) і порівнювали даний показник із таким для тканин організму в цілому (проби із стегнових вен; АВР *a. carotis comm. – v. femoralis*). Проби крові відбирали натще та через 30 хв після глюкозного навантаження (0.33 г глюкози на 1 кг маси тіла у вигляді 20 %-вого розчину, внутрішньовенно). У контрольних щурів ( $n = 10$ ) згадана різниця для мозку (АВРм) складала  $0.7 \pm 0.1$  мМ, а для тканин організму в цілому (АВРо) –  $0.5 \pm 0.1$  мМ. У алкогользалежних тварин ( $n = 10$ ) відповідні значення дорівнювали  $0.2 \pm 0.1$  і  $0.4 \pm 0.1$  мМ. Після глюкозного навантаження АВРм у контрольних щурів складала  $0.8 \pm 0.1$  (приріст 0.1 мМ), а АВРо –  $0.9 \pm 0.1$  мМ (приріст 0.4 мМ). У алкогользалежних тварин аналогічні значення відповідали  $0.2 \pm 0.1$  (тобто приріст був відсутнім) і  $0.7 \pm 0.1$  мМ (приріст 0.3 мМ). Таким чином, здатність алкогользованого мозку утилізувати глюкозу істотно знижується. Як можна припустити, причиною цього є зменшення активності ферментів, яке забезпечує гліколіз.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. А. К. Бортникова, Т. И. Панова, «Влияние уровня гликемии на потребление этанола и глюкозы алкогользависимыми крысами», *Унив. клиника*, **9**, № 1, 20-25 (2013).
2. Т. И. Панова, «Алкогольный кетоз как причина зависимости. Экспериментальное исследование», *Арх. клин. и эксперим. медицины*, **22**, № 1, 14-19 (2013).
3. А. Д. Ноздрачев, Е. Л. Поляков, *Анатомия крысы*, Лань, СПб. (2001).
4. Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко, О. А. Панченко, *Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat*, Изд. Папакица Е. К., Донецк (2006).
5. *Клиническая нейрореаниматология*, <http://>

- neuroreanimatologia.ru/3/.
6. М. И. Прохорова, *Нейрохимия*, Изд-во ЛГУ, Ленинград (1979).
  7. D. B. Lindsay and B. P. Setchell, "The oxidation of glucose, ketone bodies and acetate by the brain of normal and ketonaemic sheep," *J. Physiol.*, **259**, No. 3, 801-823 (1976).
  8. Л. М. Макарова, "Нейропротекторное действие препарата «Мексидол» при тотальной ишемии мозга (к вопросу о целесообразности применения данного препарата при гравитационных перегрузках)", *Бюл. эксперим. биологии и медицины*, **131**, Прил. 1, 48-54 (2006).
  9. H. R. Tejada-Chávez, S. A. Montero, M. Lemus, et al., "Concomitant effects of nitric oxide and carotid chemoreceptor stimulation on brain glucose in normoglycemic and hyperglycemic rats," *Arch. Med. Res.*, **41**, No. 7, 487-496 (2010).
  10. Е. С. Северин, *Биохимия. Учебник для вузов*, ГЭОТАР Медиа, Москва (2003).
  11. С. В. Курсов, К. Г. Михневич, В. И. Кривобок, "Острое отравление этанолом", *Медицина неотлож. состояний*, № 7/8 (46/47), 22-35 (2012).
  12. A. Ide and Y. Kamijo, "Acute alcoholism and clinical examination," *Rinsho Byori*, Suppl. 141, 35-39 (2008).
  13. P. S. Hogenkamp, E. Nilsson, C. D. Chapman, et al., "Benedict Sweet taste perception not altered after acute sleep deprivation in healthy young men," *Somnologie*, **17**, No. 2, 111-114 (2013).
  14. А. М. Уголев, В. Г. Кассиль, "Физиология аппетита", в кн.: *Питание здорового и больного ребёнка*, под ред. М. И. Олевского, Ю. К. Полтевой, Медицина, Москва (1965), с. 45.
  15. О. К. Напреевко, Л. В. Животовська, Н. Ю. Петрина, Л. В. Рахман, *Наркологія, Здоров'я, Київ* (2011).
  16. U. S. Zimmermann, A. Buchmann, B. Steffin, et al., "Alcohol administration acutely inhibits ghrelin secretion in an experiment involving psychosocial stress," *Addict. Biol.*, **12**, No. 1, 17-21 (2007).
  17. H. Schroeder, L. Bomont, and A. Nehlig, "Influence of early chronic phenobarbital treatment on cerebral arteriovenous differences of glucose and ketone bodies in the developing rat," *Int. J. Dev. Neurosci.*, **9**, No. 5, 453-461 (1991).
  18. N. D. Volkow, D. Tomasi, G. J. Wang, et al., "Association between dopamine D4 receptor polymorphism and age related changes in brain glucose metabolism," *PLoS One*, **8**, No. 5, (2013), <http://www.plosone.org/article/info%3>.
  19. A. P. Fan, T. Benner, D. S. Bolar, et al., "Phase-based regional oxygen metabolism (PROM) using MRI," *Magn. Reson. Med.*, **67**, No. 3, 669-678 (2012).
  20. E. L. Burnham, R. Halkar, M. Burks, et al., "The effects of alcohol abuse on pulmonary alveolar-capillary barrier function in humans," *Alcohol*, **44**, No. 1, 8-12 (2009).
  21. *Поражение внутренних органов при алкоголизме*, <http://lib.rin.ru/doc/i/32914p7.html>.
  22. A. V. Solonskii, S. V. Logvinov, and N. A. Kutepova, "Development of brain vessels in human embryos and fetuses in conditions of prenatal exposure to alcohol," *Neurosci. Behav. Physiol.*, **38**, No. 4, 373-376 (2008).
  23. E. Altintas, O. Sezgin, and L. Cinel, "Watermelon colon: is there an association with alcohol?" *Med. Sci. Monit.*, **13**, No. 11, 137-140 (2007).