УДК 612. 396.22.175/436

**ОБМЕН УГЛЕВОДОВ В ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ОСТРОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ**

**А.Н. Бородинский1, О.В. Коноваленко2, С.В. Лелевич3**

1 – ГУ НПЦ «Институт фармакологии и биохимии НАН Беларуси»,

2 – УО «Гродненский государственный аграрный университет»,

3 – УО «Гродненский государственный медицинский университет»,

г. Гродно, Республика Беларусь

*(Поступила в редакцию 01.06.2010 г.)*

***Аннотация.*** *Изучено функциональное состояние углеводного обмена в печени крыс при острой алкогольной интоксикации. Выявлено, что при введении 1 г/кг этанола отмечается ингибирование активности ферментов гликолиза и понижение уровня некоторых субстратов данного метаболического пути в печени. Алкогольная интоксикация средней тяжести (2,5 г/кг) активизирует процесс распада гликогена и повышает уровень глюкозы в печени. При введении 5 г/кг алкоголя отмечается ингибирование лимитирующих ферментов в печени.*

***Summary****. The functional state of carbohydrate metabolism was studied in the liver of rats with acute alcohol intoxication. It was found that after the administration of ethanol (1g/kg) the activities of glycolytic enzymes were inhibited and the levels of some liver substrates of this metabolic pathway were decreased. Moderate alcohol intoxication (2.5 mg/kg) activated glycogen degradation and raised blood glucose level. After the administration of alcohol (5 g/kg) liver limiting enzymes were inhibited.*

**Введение**. Метаболические эффекты этанола тесно связаны с функционированием гликолиза, уровнем и превращением ключевых субстратов энергетического обмена, метаболизмом гликогена [1].

Острая алкогольная интоксикация приводит к накоплению NADH, ацетил-КоА, что заметно меняет течение реакций энергообразования (гликолиз, цикл трикарбоновых кислот) [2]. Однократное введение этанола (2,5 г/кг) снижает уровень инсулина в сыворотке крови крыс, что связывают с угнетением алкоголем функций b -клеток поджелудочной железы [3]. В отношении влияния этанола на функциональное состояние гликолиза в печени крыс имеются противоречивые данные [4].

 **Целью** данного исследования явилось изучение функционального состояния гликолиза в печени крыс, а также ряда регуляторных показателей в сыворотке крови экспериментальных животных при острой алкогольной интоксикации.

**Материал и методика исследований.** Опыты были проведены на белых крысах самцах массой 160-180 г, содержавшиеся на обычном рационе вивария. Животные были разделены на четыре группы, по восемь в каждой.

Особям первой группы (контроль) внутрибрюшинно вводили 1 мл физиологического раствора NaCl, второй – 10 % раствор этанола в дозе 1 г/кг, третьей – 25% раствор этанола в дозе 2,5 г/кг и четвертой - 25 % раствор этанола в количестве 5 г/кг массы тела. В центрифугатах (центрифугирование при 13000 об/мин) определяли активности гексокиназы, фосфофруктокиназы, пируваткиназы и лактатдегидрогеназы [5]. Содержание глюкозы, глюкозо-6-фосфат, пирувата, лактата и гликогена определяли в хлорнокислых экстрактах печени [5]. Уровень гликемии определяли с использованием глюкозооксидазного метода с использованием коммерческого набора реактивов (Lachema), а концентрацию инсулина в сыворотке, применяя стандартные наборы реактивов Института биоорганической химии НАН Беларуси для радиоиммунологического определения.

Результаты были статистически обработаны при помощи пакета статистических программ Prism.

**Результаты исследований и их обсуждение**. Введение этанола в дозе 1 г/кг массы тела (2 грамма) снизило активность ферментов начальных реакций гликолиза в печени. Так, активность гексокиназы снижена на 29%, гексоглюкокиназы – на 34% по сравнению с контрольными значениями (таблица). Это, вероятно, связано со снижением выработки инсулина поджелудочной железой при введении этанола в алкогольной дозе. У животных второй группы снижена активность пируваткиназы. Со сниженной активностью вышеперечисленных ферментов гликолиза согласуется уменьшение уровня субстратов данного метаболического пути (рисунок). Содержание глюкозы в печени при этом не меняется, что согласуется со стабильным уровнем гликогена (рисунок). Введение этанола в средней дозе (2,5 г/кг) несколько меняет функциональное состояние гликолиза в сравнении с предыдущей экспериментальной группой. Активность гексокиназы понижена, тогда как активность гексоглюкокиназы нормализуется (таблица).



Рисунок – Содержание субстратов углеводного обмена в печени крыс при острой алкогольной интоксикации. 100% контроль

Это вероятно обусловлено снижением концентрации инсулина крови, которое отмечается при умеренной алкогольной интоксикации. Активность ключевого фермента гликолиза – фосфофруктокиназы у особей третьей группы снижена, а пируваткиназы не отличается от контрольной группы (таблица).

Выявленное повышение активности лактатдегидрогеназы в данных экспериментальных условиях указывает на преобладание анаэробных процессов в ткани печени, которые проявляются при увеличении степени алкогольной интоксикации. Содержание глюкозы в печени при назначении этанола в дозе 2,5 г/кг повышается, что может быть обусловлено повышением уровня гликогена (рисунок). Увеличение концентрации глюкозы в печеночной ткани при введении средней дозы этанола, возможно, связано с развитием у животных гипергликемии (таблица). Непосредственное повышение содержания глюкозы в крови обусловлено увеличением секреции адреналина и усилением гликогенолиза (6), а также гипоинсулинемией у животных 3 группы. Концентрации г-6-ф, пирувата и лактата при этом не отличаются от значений контрольной группы (рисунок). Введение этанола в токсической дозе (5 г/кг) приводит к ингибированию активности всех ключевых ферментов гликолиза в печени (таблица). Причем степень ингибирования выражена в большей степени, чем при введении более низких доз алкоголя, что свидетельствует о снижении поточной скорости гликолиза. Одновременно повышается активность лактатдегидрогеназы и содержание лактата, что указывает на активацию анаэробных процессов в печени при нарастании степени алкогольной интоксикации. Подтверждением этому служит резкое повышение отношения лактат/пируват при выраженной алкогольной интоксикации в сравнении с контрольными животными (30,8 и 11,1, соответственно). Со снижением активности ключевых гликолиза у особей 4 группы согласуется повышение у них уровня г-6-ф и пирувата (рисунок). Предполагается, что это осуществляется через снижение пируватдекарбоксилазной реакции данного метаболического пути [7]. Возрастание концентрации глюкозы в печени в данных условиях может в определенной степени гликогенолитическим эффектом этанола, на что указывает понижение уровня данного полисахарида (рисунок). Активация гликогенолиза в присутствии этанола реализуется через механизм стимуляции эндокринной деятельности надпочечников, выброса адреналина и активации ферментов катаболизма гликогена [8].

Таблица – Активность ферментов гликолиза в печени (нмоль/мг/мин) уровень глюкозы и инсулина в крови при острой алкогольной интоксикации

|  |  |
| --- | --- |
| Показатель | Экспериментальная группа |
| Первая группа(контроль) | Вторая группа(1 г/кг) | Третья группа(2,5 г/кг) | Четвертая группа (5г/кг) |
| Гексокиназа | 3,14+0,2 | 2,11+0,1 | 2,41+0,2 | 2,18+0,1 |
| Гексоглюкокиназа | 10,8+0,3 | 6,35+0,3 | 8,11+0,6 | 6,55+0,3 |
| Фосфофруктокиназа | 8,25+0,2 | 8,27+0,3 | 5,90+0,2 | 5,84+0,2 |
| Пируваткиназа | 65,2+5,0 | 51,0+2,0 | 58,1+5,0 | 42,1+3,0 |
| Лактатдегидрогеназа | 158,3+5,0 | 187,6+10,0 | 222,1+3,0 | 246,9+3,5 |
| Гликемия (ммоль/л) | 5,42+0,2 | 5,14+0,3 | 7,44+0,2 | 7,27+0,2 |
| Инсулин (пмоль/л) | 154+5,0 | 98,4+4,0 | 109,3+5,0 | 107,9+4,0 |

Статистически значимые различия с контролем (р < 0,005)

Таким образом, степень нарушений функционирования гликолиза в печени при острой алкогольной интоксикации определяется дозой вводимого этанола. При введении небольшой дозы этанола (1 г/кг) отмечается ингибирование отдельных ферментов гликолиза и понижение некоторых субстратов данного метаболического пути в печени. При этом еще не проявляется гликогенолитический эффект и анаэробный сдвиг метаболизма глюкозы. Алкогольная интоксикация средней степени (2,5 г/кг), не потенцируя дальнейшего ингибирования гликолиза, активизирует процесс распада гликогена и повышает уровень глюкозы в печени. При выраженной интоксикации (5 г/кг) отмечается ингибирование лимитирующих ферментов гликолиза, при этом четко проявляется гликогенолитический эффект высокой дозы этанола.

**Заключени**е. Таким образом, нарушение метаболизма глюкозы на фоне потребления больших доз этанола вносит вклад в формирование общей патохимической картины тяжелой формы острой алкогольной интоксикации и должно учитываться при разработке оптимальных схем ее метаболической коррекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рослий И.М., Абрамов С.В., Агаров В.Р. Вопросы наркологии 2004, № 5, стр.46-56.
2. Грабовски-Гибнер Е. и др. Postepy Higieny i Medycyny Doswiad czalno, 33 (2), р.197-219.
3. Potter D, Chin C, Rowland J., 1981 J Stud Ele., 41 (12) 814-815.
4. Duzujbt V., Tejwani G. Mol.Pharmacol., 20(3), p.621-630.
5. Мильман Л.С., Юровицкий Ю.Г., Ермолаева Л.П. Методы биологии развития. Наука М., 1974, стр.676.
6. Kreisberg R., Owen W., Silgal A., J.Clin. Invest.,1971, 50(2), p.166-174.
7. Badawy A., Br.J.Alcohol Alcohol., 1977, 12(1), p.30-42.
8. Vierling W.,Gorbath H., Artzneimittelforschung, 1980, 30(5), p.773-776.