ВОПРОСЫ АЛКОГОЛИЗМА

ТКАНЕВЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ПЕНТОЗОФОСФАТНОГО ПУТИ У КРЫС ПРИ ОСТРОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

С. В. Лелевич[1]

Исследовано функциональное состояние пентозофосфатного пути (ПФП) в печени и мышечной ткани крыс при однократном введении алкоголя в дозах 1, 2,5 и 5 г/кг. Выявлено ингибирование активности основных ферментов ПФП и снижение уровня пентоз в печени при введении 5 г/кг алкоголя. В мышечной ткани при введении 5 г/кг этанола наблюдается увеличение активности Г-6-ФДГ и ингибирование транскетолазной реакции.

Ключевые слова: алкоголь, печень, мышцы, глюкоза, транскетолаза

ВВЕДЕНИЕ

Поступление алкоголя в организм приводит к нарушению многих метаболических процессов. Выраженность изменений при этом определяется дозой, длительностью введения этанола, а также пищевым режимом экспериментальных животных. Одним из ведущих механизмов влияния этанола на тканевые процессы является изменение редокс-состояния за счет наработки восстановленного НАД в алкогольдегидрогеназной и ацетальдегидродегидрогеназной реакциях. Кроме того, следует учитывать изменения функционального состояния эндокринной системы и иерархии регуляторных механизмов отдельных метаболических путей.

Достаточно хорошо изучено влияние хронической алкогольной интоксикации на пентозофосфатный путь (ПФП). Выявлено ингибирование активности транскетолазы (ТК) в головном мозге крыс при длительном введении алкоголя [2]. Изменение активности ТК при хронической алкоголизации отмечается в мышечной ткани больных алкоголизмом [10].

Функциональное состояние ПФП при острой алкогольной интоксикации изучено в меньшей степени. Имеются данные об ингибировании активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) и 6-фосфоглюконатдегидрогеназы (6-ФГДГ) у крыс в печени при однократном внутрибрюшинном введении этанола в дозе 5 г/кг [7]. В то же время добавление алкоголя в инкубационную среду гепатоцитов, содержащую дексаметазон и глюкозу, повышает активность Г-6-ФДГ в несколько раз [9]. Известно, что введение этанола в организм активирует процессы перекисного окисления липидов, увеличивая при этом содержание продуктов данного процесса — диеновых коньюгатов и малонового диальдегида [1]. Интенсификация свободнорадикального окисления сопровождается возрастанием активности Г-6-ФДГ в печени. Эффективность функционирования антиоксидантной системы, которой отводится важная роль в утилизации активных форм кислорода, зависит от уровня в клетке НАДФН. Содержание последнего в основном определяется активностью ферментов ПФП [1].

Целью данной работы явилось изучение активности ферментов ПФП, уровня пентоз в печени и мышечной ткани, а также концентрации глюкозы и инсулина в сыворотке крови крыс при острой алкогольной интоксикации.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В эксперименте использовано 29 белых беспородных крыс самцов массой 180 – 220 г. Анализ литературных данных, отражающих влияние однократного введения алкоголя на обмен углеводов, позволил остановиться на дозах 1; 2,5 и 5 г этанола на 1 кг массы тела. Перед декапитацией все животные 12 ч содержались без пищи при свободном доступе к воде. Особям первой экспериментальной группы (контроль, 7 животных) внутрибрюшинно вводили 1 мл физиологического раствора NaCl, второй (7 животных) — 10 % раствор этанола в дозе 1 г/кг, третьей (7 животных) — 25 % раствор этанола в дозе 2,5 г/кг и четвертой (8 животных) — 25 % раствор этанола в количестве 5 г/кг массы тела. Декапитацию проводили через 1 ч после иньекций. В гомогенатах печени и скелетных мышц определяли активность ферментов ПФП — Г-6-ФДГ, 6-ФГДГ [6] и транскетолазы [4]. Уровень гликемии определяли с использованием глюкозооксидазного метода стандартными наборами реактивов, а

[1] Кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом клинической биохимии (зав. — проф. В. В. Спас) УО Гродненского государственного медицинского университета, Республика Беларусь, Гродно, 230009, ул. Горького, 80.
e-mail: slelevich@yandex.ru

концентрацию инсулина в сыворотке, применяя радиоиммунологический анализ.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью методов непараметрической статистики с использованием пакета статистических программ Statistica 7.0. Результаты представлены в виде медианы (Ме) и рассеяния (25 и 75 %). Сравнение данных по группам проводили, используя ранговый критерий Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Введение алкоголя в дозе 1 г/кг сопровождается снижением активности транскетолазы в печени (табл. 1). Активность дегидрогеназ ПФП при этом не отличается от контрольного уровня. Данные эффекты регистрируются на фоне стабильного уровня глюкозы в печеночной ткани и неизмененного содержания здесь гликогена [3], а также неизмененного уровня гликемии (табл. 1). В то же время содержание других субстратов гликолиза — Г-6-Ф, пирувата и лактата в печени снижается [3], что, вероятно, вызвано ингибированием некоторых ферментов данного метаболического пути [5]. Концентрация инсулина в сыворотке у животных 2-й группы снижается и составляет 62 % от контроля (табл. 1). Данный эффект этанола, вероятно, реализуется посредством угнетения функции β-клеток поджелудочной железы [8]. Активность ферментов ПФП в скелетной мускулатуре при введении 1 г/кг алкоголя не отличается от контрольного уровня (табл. 2).

Введение этанола в дозе 2,5 г/кг приводит к более существенным изменениям функционального состояния ПФП в тканях крыс, чем меньшая доза алкоголя. У животных 3-й экспериментальной группы отмечается снижение активности Г-6-ФДГ и ингибирование транскетолазной реакции в печени (табл. 1). В данных условиях регистрируется увеличение уровня гликемии. Это, возможно, объясняется увеличением в печени уровня глюкозы и снижением здесь концентрации гликогена [3]. Уровень инсулина в крови животных 3-й экспериментальной группы ниже контрольного на 29 %, что, наряду с другими факторами, может являться причиной развития у крыс гипергликемии. В мышечной ткани животных 3-й группы отмечается увеличение активности 6-ФГДГ (табл. 2), что, вероятно, является следствием повышения уровня гликемии в данных условиях. Активность Г-6-ФДГ и транскетолазы в мышцах при этом не отличается от уровня контрольных животных.

Введение алкоголя в токсической дозе (5 г/кг) сопровождается наиболее существенными изменениями функционального состояния ПФП в печени и в меньшей степени в мышечной ткани. У животных 4-й экспериментальной группы выявлено снижение активности всех определяемых ферментов ПФП в печени: Г-6-ФДГ — на 29, 6-ФГДГ — на 28 и ТК — на 51 % (табл. 1). Уровень пентоз при этом ниже уровня контрольных особей на 43 %. Следует отметить, что данные изменения функционального состояния ПФП происходят на фоне гипергликемии (табл. 1) и сниженного уровня гликогена в печени экспериментальных животных [3]. Концентрация инсулина в сыворотке крыс при этом ниже контроля на 32 %, что согласуется с развитием гипергликемии у особей 4-й группы. В мышечной ткани крыс при введении 5 г/кг этанола регистрируются разнонаправленные сдвиги активности ферментов ПФП: активность Г-6-ФДГ увеличена, а ТК —

Таблица 1. **Активность ферментов ПФП (в нмоль/мг/мин) и уровень пентоз (в мкмоль/г) в печени, концентрация инсулина и глюкозы в сыворотке крыс при острой алкогольной интоксикации, Me (25; 75 %)**

Параметр	Экспериментальная группа			
	1-я (контроль)	2-я (1 г/кг)	3-я (2,5 г/кг)	4-я (5 г/кг)
Г-6-ФДГ	4,06 (3,38, 4,78)	4,08 (3,61, 4,59)	3,06 (2,93, 3,91)*	2,87 (2,28, 3,17)*
6-ФГДГ	4,96 (4,76, 5,16)	4,63 (4,01, 4,86)	4,78 (4,23, 5,01)	3,56 (3,18, 4,01)*
ТК	18,1 (16,3, 21.8)	11,4 (9,3, 14,1)*	13,6 (7,6, 15,8)*	8,85 (7,8, 11,1)*
Пентозы	6,34 (5,46, 6,54)	6,04 (5,49, 6,4)	4,06 (3,64, 4,42)*	3,59 (3,19, 4,47)*
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)*

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — статистически значимые различия с контролем — $p < 0,05$.

Таблица 2. **Активность ферментов ПФП (в нмоль/мг/мин) и уровень пентоз (в мкмоль/г) в скелетной мускулатуре крыс при острой алкогольной интоксикации, Me (25; 75 %)**

Фермент	Экспериментальная группа			
	1-я (контроль)	2-я (1 г/кг)	3-я (2,5 г/кг)	4-я (5 г/кг)
Г-6-ФДГ	3,23 (2,79, 3,61)	3,76 (2,11, 4,06)	3,36 (2,86, 3,88)	4,65 (4,1, 5,04)*
6-ФГДГ	1,63 (1,0, 1,84)	1,15 (1,14, 1,46)*	2,84 (2,13, 3,06)*	1,89 (1,51, 2,3)
ТК	3,06 (2,84, 3,64)	2,93 (2,44, 3,7)	3,11 (2,67, 3,64)	1,87 (1,65, 2,32)*
Пентозы	0,43 (0,36, 0,71)	0,48 (0,45, 0,58)	0,57 (0,41, 0,69)	0,30 (0,22, 0,46)

снижена (табл. 2). Уровень пентоз в мышечной ткани особей 4-й группы ниже контроля на 30 %.

ВЫВОДЫ

1. Этанол дозозависимым образом ингибирует пентозофосфатный путь (ПФП) в печени крыс; эффект выражен максимально при дозе этанола 5 г/кг.

2. Влияние этанола на ПФП в мышечной ткани проявляется в меньшей степени. Введение большой дозы этанола вызывает разнонаправленные изменения ферментов окислительного и неокислительного звеньев данного метаболического пути.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. В. Левенкова, Т. Н. Попова, *Вестн. Воронежского гос. университета*, № 1, 134 – 138 (2004).
2. В. В. Лелевич, *Вопр. мед. химии*, **37**(1), 21 – 23 (1991).
3. С. В. Лелевич, А. Н. Бородинский, *Ж. Гродненского государственного мед. университета*, № 1, 125 – 128 (2007).
4. F. Bruns, H. Dunwald, and E. Noltmann, *Biochem. Ztschr*, № 5, 497 – 508 (1958).
5. V. Duruibe and G. Tejwani, *Mol. Pharmacol*, **3**(3), 621 – 630 (1981).
6. G. Glock and P. MC Lean, *Biochem. J.*, **53**(3), 400 – 401 (1953).
7. S. Ibim, P. Han, N. Emmett, et. al., *J. Alcohol*, **5**(2), 117 – 119 (1988).
8. Y. Izumichara, H. Koyama, and T. Muracami, *Jap. Diabet Soc*, **27**(9), 1017 – 1023 (1984).
9. D. Kelley and R. Klethzien, *Biochem. J.*, **217**(2), 543 – 549 (1984).
10. A. Mukheijee, S. Svoronos, and A. Ghazanfani, *J. Clin. Invest.*, **79**(4), 1039 – 1043 (1987).

Поступила 16.11.07

TISSUE-SPECIFIC FEATURES OF THE PENTOSE PHOSPHATE PATHWAY IN RATS UNDER ACUTE ALCOHOLIC INTOXICATION CONDITIONS

S. V. Lelevich

Grodno State Medical University, ul. Gor’kogo 80, Grodno, 230015, Belarus

e-mail: slelevich@yandex.ru

The activity of pentose phosphate pathway (PPP) in the liver and skeletal muscles of rats has been studied after acute alcohol administration in a dose of 1, 2.5, and 5 g/kg body weight. Inhibition of the activity of the main PPP enzymes as well as a decrease in the liver pentose level in rats as a result of alcohol intoxication have been observed. In muscle tissues, alcohol leads to the activation of glucose-6-phosphate-dehydrogenase and the inhibition of the transketolase activity.