

*А.К. Бортникова, В.Н. Казаков, Т.И. Панова*

## СНИЖЕНИЕ СПОСОБНОСТИ МОЗГА АЛКОГОЛЬЗАВИСИМЫХ КРЫС УТИЛИЗИРОВАТЬ ГЛЮКОЗУ

*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина*

**Реферат.** С целью выяснения способности мозга утилизировать глюкозу в условиях гликемии разной степени выраженности у 20 крыс определяли артериовенозную разницу по глюкозе для мозга (*arteria carotis communis - sinus sagittalis inferior*) натошак и через 30 минут после глюкозной нагрузки (0,33 мл 20 % глюкозы, внутривенно). Натощак у контрольных крыс ( $n = 10$ ) она составила  $0,7 \pm 0,1$  ммоль/л, а у алкоголизированных животных ( $n = 10$ )  $0,2 \pm 0,1$  ммоль/л. После глюкозной нагрузки артериовенозная разница была у контрольных крыс  $0,8 \pm 0,1$  ммоль/л (прирост  $0,1$  ммоль/л), а у алкоголизированных животных  $0,2 \pm 0,1$  ммоль/л (прирост 0). Делается вывод о снижении способности алкоголизированного мозга утилизировать глюкозу. Выдвигается предположение, что причина этого - в снижении активности ферментов гликолиза.

**Ключевые слова:** артериовенозная разница по глюкозе для мозга, алкогользависимые крысы

В серии экспериментов на алкогользависимых крысах мы получили результаты, которые косвенно могут указывать на снижение потребления глюкозы тканями организма [2, 9]. Такой вывод был сделан на том основании, что алкогользависимые животные при свободном доступе к поилке с раствором глюкозы практически не потребляют его, в то время как для здоровых крыс глюкоза, сахар и все сладкие продукты являются любимым лакомством, т.е. имеют гедонические свойства. Отсутствие влечения к глюкозе тем более неестественно на фоне выраженной гипогликемии у алкогользависимых животных. Продолжительность принудительной алкоголизации (а следовательно, и степень зависимости) напрямую влияли на количество употребляемой глюкозы: чем дольше алкоголизация (8, 12 и 16 недель), тем меньше добровольное потребление глюкозы [2, 9].

Цель эксперимента: исследовать артериовенозную разницу по глюкозе для мозга и всего организма в целом у здоровых и алкогользависимых крыс.

### М а т е р и а л и м е т о д ы

Эксперимент выполнен на 20 крысах обоих полов массой 200-250 г в условиях вивария с принудительной вентиляцией и поддерживаемой температурой  $17-22^{\circ} \text{C}$ . 10 крыс составили контрольную группу и 10 - экспериментальную. Животные экспериментальной группы предварительно в течение 16 недель подвергались принудительной алкоголизации 10 % этанолом. Были соблюдены принципы Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным. Доступ к пище был свободен. Накануне вечером перед взятием крови кормушки из клеток убирали, чтобы животные были в состоянии натощак.

Взятие крови осуществляли в остром эксперименте, под тиопенталовым наркозом, 90 мг/кг.

Для выяснения степени утилизации глюкозы мозгом определяли концентрацию этой молеку-

лы в артериальной крови, взятой из общей сонной артерии (*a. carotis communis*), и в венозной крови, взятой из нижнего сагиттального синуса мозга (*sinus sagittalis inferior*). Пользовались анатомическим атласом крысы [8].

Из каждого из указанных сосудов взятие крови осуществляли дважды: утром натощак и через 30 минут после моделирования краткосрочной гипергликемии. Краткосрочную гипергликемию моделировали путём введения в *v. femoralis* 0,33 мл 20 % глюкозы (из расчёта 1,65 мл на 100 г веса животного) со скоростью 0,5 мл/мин. Такое количество глюкозы (0,33 г/кг) соответствует внутривенному тесту для определения толерантности организма к глюкозе.

Уровень глюкозы в цельной крови определяли с помощью глюкометра и тест-полосок (Longevita, Великобритания). Чувствительность метода 0,1 ммоль/л. Предварительно провели калибровочное исследование, определяя уровень глюкозы в одних и тех же образцах крови ( $n = 20$ ) с помощью глюкометра и глюкозооксидантным методом с использованием стандартных наборов (Lachema) в биохимической лаборатории Университетской клиники ДонНМУ. Расхождений в результатах, с точностью до 0,1 ммоль/л, выявлено не было.

При обработке результатов экспериментов использовали пакет MedStat [5].

Так как распределение значений уровня глюкозы в крови не отличалось от нормального, то были применены параметрические методы статистического анализа. Для представления данных в работе приводится среднее значение уровня глюкозы в крови  $\bar{X}$  (ммоль/л) и стандартное отклонение  $s$ , с указанием доверительных интервалов (ДИ).

В ходе дисперсионного анализа были проведены парные сравнения средних в выборках, с использованием критерия Стьюдента, и сравнения с контрольной группой, с использованием критерия Даннета.

### Р е з у л ь т а т ы и о б с у ж д е н и е

У интактных животных контрольной группы содержание глюкозы натощак в артериальной крови колебалось в пределах от 6,5 до 8,3 ммоль/л, составляя в среднем  $7,5 \pm 0,6$  ммоль/л. В венозной крови уровень глюкозы был ниже:  $6,8 \pm 0,6$  ммоль/л (ДИ 6,0-7,7 ммоль/л). Таким образом, артериовенозная разница по глюкозе для мозга лежала в пределах 0,5-0,8 ммоль/л (табл.).

Для сравнения, другие исследователи получили следующие показатели потребления глюкозы мозгом: 4,5-5,3 мг/100 г ткани в минуту [3]; 9 % (0,5 ммоль/л) [3]; 13,1 мг/100 мл крови [11]; 0,054 мг/1г мозга/мин [11]; 0,30 мкмоль/г/мин [11];  $0,508 \pm 0,063$  ммоль/г в минуту [18]; 0,8 ммоль/л [6]. Все эти величины выражены в

разных единицах измерения, но если их пересчитать на ммоль/л, то они близки или совпадают с нашими данными.

Введение глюкозы приводило к повышению концентрации глюкозы в артериальной крови до  $9,1 \pm 0,8$  ммоль/л (ДИ 7,9-10,0 ммоль/л). Соответственно, и в венозной крови также наблюдалось повышение: до  $8,3 \pm 0,8$  ммоль/л (ДИ 7,0-9,2 ммоль/л). Таким образом, после глюкозной нагрузки у интактных животных контрольной группы артериовенозная разница для мозга статистически значимо ( $p < 0,001$ ) возросла, в среднем на 0,1 ммоль/л, по сравнению с пробами натошак, и составила  $0,8 \pm 0,1$  ммоль/л (ДИ 0,6-0,9 ммоль/л). Об увеличении артериовенозной разницы по глюкозе для мозга в условиях гипергликемии сообщают и другие авторы [21]. Очевидно, что величина прироста такая маленькая (0,1 ммоль/л) потому, что инсулин не влияет на клетки мозга, поскольку у них нет рецепторов к инсулину. Причина же прироста - простое увеличение градиента концентрации глюкозы между кровью и мозгом.

Переходя к обсуждению результатов в экспериментальной группе, отметим, что факт наличия сформированной алкогольной зависимости у крыс устанавливали по предпочтению раствора этанола в условиях свободного выбора между чистой питьевой водой, 10 % этанолом, 5 % глюкозой [2, 9].

В крови предварительно алкоголизированных животных экспериментальной группы динамика концентрации глюкозы была иной.

Во-первых, при определении глюкозы крови натошак у них наблюдалась стабильная гипогликемия: в а. carotis communis -  $3,4 \pm 0,3$  ммоль/л (ДИ 2,9-3,8 ммоль/л); в sinus sagittalis inferio -  $3,2 \pm 0,3$  ммоль/л (ДИ 2,6-3,6 ммоль/л). (Степень гипогликемии до определённых пределов была пропорциональна длительности алкоголизации и степени алкогольной зависимости [2, 9]).

Во-вторых, было отмечено снижение артериовенозной разницы по глюкозе, по сравнению со значениями у крыс контрольной группы, до  $0,2 \pm 0,1$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) (табл.). Отсюда видно, что алкоголизированный мозг потребляет глюкозы меньше, чем здоровый мозг. Это указывает, что в мозге под влиянием алкогольной гипогликемии происходят глубокие кардинальные перестройки метаболизма.

В-третьих, введение глюкозы в v. femoralis, как

и следовало ожидать, приводило к повышению уровня гликемии, по сравнению с пробами натошак: в а. carotis communis - до  $5,0 \pm 0,4$  ммоль/л (ДИ 4,5-5,5 ммоль/л), на уровне значимости  $p < 0,001$ ; в sinus sagittalis inferio - до  $4,8 \pm 0,4$  ммоль/л (ДИ 4,1-5,3 ммоль/л),  $p < 0,001$ . Но неожиданно, что не повысилась артериовенозная разница для мозга: она оставалась на уровне  $0,2 \pm 0,1$  ммоль/л,  $p = 0,643$  (табл.). Поскольку кратковременное восстановление нормогликемии не привело к нормализации усвоения глюкозы мозгом, это позволяет думать, что при алкоголизме причина снижения утилизации глюкозы мозгом - не гипогликемия, а неспособность самого мозга усваивать этот субстрат. Наиболее вероятная причина, которую можно предположить, - это снижение ферментативной активности гликолиза.

Результаты данного исследования позволяют сделать вывод, что алкогользависимый мозг утилизирует глюкозу в меньшей мере, чем здоровый. Причём это справедливо как для условий гипогликемии, так и для гипергликемии.

Если исходить из понимания, что в мозге движущей силой пассивного перехода молекулы глюкозы из вне- во внутриклеточное пространство является градиент концентрации для глюкозы (чем больше градиент, тем больше молекул входит в клетку), то достаточно легко объяснить, почему в условиях гипогликемии снижается потребление глюкозы. Но этой причиной невозможно объяснить, почему в условиях гипергликемии не увеличивается утилизация глюкозы. Иными словами, алкоголизированный мозг "отказывается" от глюкозы, даже при её достаточном и/или избыточном количестве.

Мы предполагаем, что причиной неусвоения глюкозы мозгом может быть снижение ферментативной активности гликолиза. И хотя специальных исследований на эту тему мы не проводили, знание общебиологических принципов регуляции взаимодействия "субстрат - фермент" позволяет нам предполагать, что стойкий дефицит молекул субстрата (глюкозы) при алкогольной гипогликемии, по принципу обратной связи, в конце концов, приведёт к снижению активности и/или количества ферментов, утилизирующих этот субстрат ("за ненадобностью"). Причём необязательно, чтобы это были все ферменты гликолиза. Достаточно снижения активности одного-двух ключевых ферментов, лимитирующих скорость

Таблица. Динамика утилизации глюкозы мозгом у здоровых и алкоголизированных крыс

Сосуд	Концентрация глюкозы, $X \pm s$ , ммоль/л			
	Контроль, n = 10		Алкоголизм, n = 10	
	Натошак	Глюкозная нагрузка	Натошак	Глюкозная нагрузка
Arteria carotis communis	$7,5 \pm 0,6$	$9,1 \pm 0,8 \#$	$3,4 \pm 0,3 *$	$5,0 \pm 0,4 **$
Sinus sagittalis inferio	$6,8 \pm 0,6$	$8,3 \pm 0,8 \#$	$3,2 \pm 0,3 *$	$4,8 \pm 0,4 **$
Артериовенозная разница по глюкозе	$0,7 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,1 \#$	$0,2 \pm 0,1 *$	$0,2 \pm 0,1 *$

П р и м е ч а н и е: \* - статистически значимые различия по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы; # - статистически значимые различия показателей до и после глюкозной нагрузки внутри одной группы

потока метаболитов по гликолитической цепи, а значит, и пропускную способность всего процесса. Такими ключевыми ферментами гликолиза являются гексокиназа (средняя активность 390 МЕ) и фосфофруктокиназа (средняя активность 510 МЕ). Для сравнения: средняя активность фосфогексоизомеразы 10300 МЕ, лактатдегидрогеназы - 1500 МЕ, и т.д. [11]. Велика вероятность, что из названных двух ферментов наиболее важным является гексокиназа, которая стоит в самом начале цепи, фосфорилируя глюкозу до глюкозы-6-фосфата. Например, попытки компенсировать развитие гипогликемической комы и поддержать энергетический баланс головного мозга введением животным даже в весьма значительных количествах различных метаболитов глюкозы (гексофосфатов, лактата, пирувата, фруктозы, галактозы и др.) были неудачными. При инсулиновой гипогликемической коме лишь внутривенные инъекции глюкозы могут нормализовать энергетический метаболизм мозга и вывести животное из коматозного состояния [11].

Анализируя научную литературу, мы не встретили оригинальных работ по исследованиям артериовенозной разницы по глюкозе для отдельных органов, в том числе для мозга, при различных патологических состояниях, в том числе при алкоголизме (хотя идея эта сама по себе не новая). Поэтому не можем сопоставить свои данные об уменьшении артериовенозной разницы по глюкозе у алкогользависимых крыс с данными других исследователей. Но мы обнаружили сообщения о том, что в ткани алкогользависимого мозга глюкозы больше, чем в ткани здорового мозга [4]. В здоровом мозге глюкозы 1-4 мкмоль/г [11], или 0,05% [1], или 750 мг [1]. Авторы работали с гомогенатом целого мозга и использовали метод радиоактивной индикации (с меченой 1-6<sup>14</sup>C-глюкозой), который даёт представление о валовом количестве глюкозы и в клетках, и во внеклеточном пространстве вместе [11]. Эти данные хорошо согласуются с нашей гипотезой. Мы полагаем, что увеличение глюкозы в тканях мозга происходит за счёт скопления этих молекул в межклеточных пространствах. Вероятно, из кровеносных капилляров молекулы выходят, но внутрь клеток мозга не входят. При этом дефект заключается не в нарушении диффузии глюкозы в клетку, а, скорее всего, в расстройстве внутриклеточного метаболизма глюкозы. Процесс этот длительно стабильный, поэтому в конце концов складывается ситуация, которую мы наблюдали. На первый взгляд, она парадоксальная: на фоне гипогликемии переполненный глюкозой мозг. Но эта ситуация легко объясняется минимальной артериовенозной разницей по глюкозе из-за отказа клеток мозга утилизировать этот топливный субстрат.

С этой позиции можно рассмотреть случаи, о которых иногда упоминается в научной литературе при описании тех или иных патологий: артериовенозная разница по глюкозе бывает даже отрицательной. В порядке размышлений можно предположить, что в этих случаях в отекающей 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 хоро-

шо согласуются с известным явлением - алкогольной гиперосмолярностью и, как следствие, гипертонической дегидратацией клеток и сильной жаждой при алкоголизме. Хотя глюкоза обладает осмоактивностью, но, безусловно, главной причиной гиперосмолярности являются молекулы этанола и ацетальдегида - алкоголь в крови в концентрации 1 г/л (1) обуславливает повышение осмолярности плазмы на 22 мосмоль/л [4]. Механизм развития гиперосмолярности, жажды и олигурии при алкоголизме достаточно полно изучен и описан [1, 4, 17]. Мы только добавим, что тоже наблюдали высокую питьевую активность у алкоголизированных крыс [2, 9].

В свете представлений о том, что чувство голода зависит не от абсолютной концентрации в крови, а от степени её утилизации тканями (чем меньше утилизация, тем меньше голод) [12, 16], обнаруженная нами сниженная артериовенозная разница по глюкозе легко объясняет хорошо известную анорексию алкоголиков [7, 23].

В научной литературе мы обнаружили сообщение, что при экспериментальной инсулиновой гипогликемии у собак быстрое падение концентрации глюкозы в крови в 3 раза приводит к уменьшению артериовенозной разницы по глюкозе для мозга всего лишь на 10 %, и только падение концентрации глюкозы в крови в 7,5 раз - приводит к уменьшению артериовенозной разницы в 4,3 раза [11]. А у овца артериовенозная разница по глюкозе сохранялась на нормальном уровне при гипогликемии 1-4 ммоль/л [18]. Но мы не можем сопоставлять эти данные со степенью уменьшения артериовенозной разницы в нашем эксперименте, поскольку у нас был хронический эксперимент, с четырёхмесячной стабильной гипогликемией, а авторы моделировали острые ситуации гипогликемии, когда мозг просто ещё не успевал перестроиться на утилизацию альтернативных энергетических субстратов (кетонных тел). О том, что сдвиг в балансе головного энергетического метаболизма в пользу кетонных тел происходит не быстро, но медленно, в течение минимум 14-21 дней, сообщается в работе, посвящённой изучению влияния фенобарбитала на метаболизм глюкозы и кетонных тел в мозге крысят [19].

Более точные представления о возможном диапазоне изменений метаболизма глюкозы можно получить с помощью современного визуализирующего метода позитронно-эмиссионной томографии, с использованием меченой [18F]-D-глюкозы [22]. Но и эти измерения очень редкие, потому что для практических нужд, когда нужно оценить уровень метаболической активности мозга или другого органа, чаще измеряют артериовенозную разницу не по глюкозе, а по кислороду с помощью позитронно-эмиссионной томографии [15].

Ещё одной возможной причиной снижения артериовенозной разницы по глюкозе при алкоголизме может быть нарушенная проницаемость стенки кровеносных капилляров [14]. Замедлению и ухудшению транспорта молекул через капиллярную стенку также способствует и переполненность капилляров кровью, вследствие расширения венул и затруднения оттока крови от тканей, что чрезвычайно характерно для алкоголизма [10]. Показано, что хроническая алкоголи-

зация матерей уменьшает количество и общую площадь поперечного сечения сосудов в головном мозге крысят [20]. Описаны случаи патологически неравномерной васкуляризации ткани в виде линейных полосок (такую полосатость авторы назвали синдромом арбуза) при алкоголизме [13].

Таким образом, мы установили, что у алкоголизированных животных снижается артериовенозная разница по глюкозе для мозга. Мы предполагаем, что "отказ" мозга утилизировать глюкозу происходит по причине снижения активности ферментов гликолиза. Последнее предположение нуждается в проверке. Этим мы обозначили для себя круг будущих исследований и задач для решения - изучить у алкоголизированных животных активность ферментов разных этапов гликолиза, а также концентрации промежуточных субстратов гликолиза.

Автор выражает благодарность заведующей клинической лабораторией Университетской клиники ДонНМУ профессору Натрус Л.В. за содействие в определении уровня глюкозы в крови подопытных животных.

A.K. Bortnikova, V.N. Kazakov, T.I. Panova

### Decreased Ability to Utilize Glucose in Alcohol-Dependent Rat Brain

In order to determine the ability to utilize glucose by the brain in 20 rats were determined arteriovenous difference in glucose to the brain (arteria carotis communis - sinus sagittalis inferior) fasting and 30 minutes after the glucose load (0,33 ml of 20 % glucose, i.v.). Fasting it was as follows: in control rats (n = 10):  $0,7 \pm 0,1$  mmol/l, and at alcoholized animals (n = 10):  $0,2 \pm 0,1$  mmol/l. After the glucose load arteriovenous difference was in control rats:  $0,8 \pm 0,1$  mmol/l (growth  $0,1$  mmol/l), and at alcoholized animals:  $0,2 \pm 0,1$  mmol/l (0 growth). It is concluded that reducing the ability of the alcoholysed brain to utilize glucose. Conjectured that the reason for this - to reduce the activity of enzymes of glycolysis (Arch. Clin. Exp. Med. — 2013. — Vol.22, №2. — P.161-164).

**Keywords:** arteriovenous difference in glucose for the brain, alcohol-dependent rats

Г.К. Бортнікова, В.М. Казаков, Т.І. Панова

### Утилізація глюкози ткіями алкогользалежних щурів

З метою з'ясування здатності мозку утилізувати глюкозу у 20 щурів визначали артеріовенозну різницю по глюкозі для мозку (arteria carotis communis - sinus sagittalis inferior) натщесерце і через 30 хвилин після глюкозного навантаження (0,33 мл 20 % глюкози, внутрішньовенно). Натщесерце у контрольних щурів (n = 10) вона складала  $0,7 \pm 0,1$  ммоль/л, а у алкоголізованих тварин (n = 10):  $0,2 \pm 0,1$  ммоль/л. Після глюкозного навантаження артеріовенозна різниця була у контрольних щурів  $0,8 \pm 0,1$  ммоль/л (приріст  $0,1$  ммоль/л), а у алкоголізованих тварин  $0,2 \pm 0,1$  ммоль/л (приріст 0). Робиться висновок про зниження здатності алкоголізованого мозку утилізувати глюкозу. Висувається припущення, що причина цього - в зниженні активності ферментів гліколізу (Арх. клін. експ. мед. — 2013. — Т.22, №2. — С.161-164).

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Биохимия. Учебник для вузов / Под ред. Е.С. Северина // М., ГЭОТАР Медиа, 2003. — 779 с.

2. Бортникова А.К. Влияние уровня гликемии на потребление этанола и глюкозы алкогользависимыми крысами / А.К. Бортникова, Т.И. Панова // Университетская клиника. — 2013. — Т. 9, № 1. — С. 20-25.
3. Клиническая нейрореаниматология. <http://neuroreanimatologia.ru/3/>
4. Курсов С.В. Острое отравление этанолом / С.В. Курсов, К.Т. Михневич, В.И. Кривобок // Медицина неотложных состояний. — 2012. — № 7-8. — С. 22-35.
5. Лях Ю.Е. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов, В.Н. Хоменко, О.А. Панченко / Донецк, Издатель Папакица Е.К., 2006. — 211 с.
6. Макарова Л.М. Нейропротекторное действие препарата "Мексидол" при тотальной ишемии мозга (к вопросу о целесообразности применения данного препарата при гравитационных перегрузках) / Л.М.Макарова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2006. — Т. 131. Приложение 1. — С. 48-54.
7. Напреев О.К. Наркология / О.К. Напреев, Л.В. Животовська, Н.Ю. Петрина, Л.В. Рахман / Київ, Здоров'я, 2011. — 208 с.
8. Ноздрачев А.Д. Анатомия крысы / А.Д. Ноздрачев, Е.Л. Поляков // С.-Пб.: Лань, 2001 г. — 464 с.
9. Панова Т.И. Роль кетоза в сохранении влечения к этанолу у алкогользависимых крыс / Т.И. Панова, А.К. Бортникова // Фундаментальные науки - медицине. Материалы Международной научной конференции, посвящённой 60-летию Института физиологии НАН Беларуси. Минск, 17 мая 2013 г. — Ч. 2. — Минск: Белорусская наука, 2013. — С. 114-119.
10. Поражение внутренних органов при алкоголизме. <http://lib.rin.ru/doc/i/32914p7.html>
11. Прохорова М.И. Нейрохимия / М.И. Прохорова // Л., Издательство Ленинградского университета, 1979. — 271 с.
12. Уголев А.М. Физиология аппетита / А.М. Уголев, В.Г. Кассиль // В кн.: Питание здорового и больного ребенка, под ред. М.И. Олевского, Ю.К. Полтевой. — М., 1965. — С. 45.
13. Altintas E. Watermelon colon: is there an association with alcohol? / E. Altintas, O. Sezgin, L. Cinel // Med Sci Monit. — 2007. — Vol. 13, No. 11. — P. 137-140.
14. Burnham E.L. The effects of alcohol abuse on pulmonary alveolar-capillary barrier function in humans / E.L. Burnham, R. Halkar, M. Burks, M. Moss // Alcohol. — 2009. — Vol. 44, No. 1. — P. 8-12.
15. Fan A.P. Phase-based regional oxygen metabolism (PROM) using MRI / A.P. Fan, T. Benner, D.S. Bolar, B.R. Rosen, E. Adalsteinsson // Magn Reson Med. — 2012. — Vol. 67, No. 3. — P. 669-678.
16. Hogenkamp P.S. Sweet taste perception not altered after acute sleep deprivation in healthy young men / P.S. Hogenkamp, E. Nilsson, C.D. Chapman, J. Cedernaes, H. Vogel, S.L. Dickson, J.E. Broman, H.B. Schiöth, C. Benedict // Somnologie (Berl). — 2013. — Vol. 17, No. 2. — P. 111-114.
17. Ide A. Acute alcoholism and clinical examination / A. Ide, Y. Kamijo // Rinsho Byori. — 2008. — Suppl. 141. — P. 35-39.
18. Lindsay D.B. The oxidation of glucose, ketone bodies and acetate by the brain of normal and ketonaemic sheep / D.B. Lindsay, B.P. Setchell // J Physiol. — 1976. — Vol. 259, No. 3. — P. 801-823.
19. Schroeder H. Influence of early chronic phenobarbital treatment on cerebral arteriovenous differences of glucose and ketone bodies in the developing rat / H. Schroeder, L. Bomont, A. Nehlig // Int J Dev Neurosci. — 1991. — Vol. 9, No. 5. — P. 453-461.
20. Solonskii A.V. Development of brain vessels in human embryos and fetuses in conditions of prenatal exposure to alcohol / A.V. Solonskii, S.V. Logvinov, N.A. Kutepova // Neurosci Behav Physiol. — 2008. — Vol. 38, No. 4. — P. 373-376.
21. Tejeda-Chavez H.R. Concomitant effects of nitric oxide and carotid chemoreceptor stimulation on brain glucose in normoglycemic and hyperglycemic rats / H.R. Tejeda-Chavez, S.A. Montero, M. Lemus, C.A. Leal, E. Portilla-de Buen, A.G. Hernandez, E. Rocas de Alvarez-Buylla // Arch Med Res. 2010. — Vol. 41, No. 7. — P. 487-496.
22. Volkow N.D. Association between Dopamine D4 Receptor Polymorphism and Age Related Changes in Brain Glucose Metabolism / N.D. Volkow, D. Tomasi, G.J. Wang, F. Telang, J.S. Fowler, R.Z. Goldstein, N. Klein, C. Wong, J.M. Swanson, E. Shumay // PLoS One. — 2013. — Vol. 8, No. 5.
23. Zimmermann U.S. Alcohol administration acutely inhibits ghrelin secretion in an experiment involving psychosocial stress / U.S. Zimmermann, A. Buchmann, B. Steffin, C. Dieterle, M. Uhr // Addict Biol. — 2007. — Vol. 12, No. 1. — P. 17-21.

Надійшла до редакції: 10.05.2013 р.