

О РОЛИ ГИПОГЛИКЕМИИ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЭТАНОЛА В РЕГУЛЯЦИИ СОСТОЯНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У ТРЕЗВОГО ЧЕЛОВЕКА

Переверзев В.А.

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

Работа посвящена доказательству важной роли функциональной относительной гипогликемии, провоцируемой длительной умственной нагрузкой, и эпигенетического действия этанола в регуляции состояния когнитивных функций (КФ) и нарушении работы системы мониторинга и процессинга ошибок (СМПО) у трезвого человека. Работа выполнена с использованием экспериментальных методов (биохимического и психофизиологических) и анализа научных данных из баз «Scopus» и «Pubmed» о регуляции КФ и работы СМПО этанолом через его влияние на обмен глюкозы и уровень гликемии, а также на эпигеном клеток. В работе на основе собственных исследований и анализа научных данных за 1940 – 2013 годы представлены доказательства важной роли гипогликемии и эпигенетического действия этанола в регуляции состояния КФ и СМПО у трезвого человека. Они позволили сформулировать гипотезу о длительной регуляции КФ и работы СМПО у трезвого человека этанолом через его влияние на эпигенетический профиль нервных клеток и их «гликемическую» память.

Ключевые слова: когнитивные функции, система мониторинга и процессинга ошибок (СМПО), этанол, эпигенетическое действие, гликемия.

Этанол – самое распространенное психоактивное вещество, употребляемое людьми [5, 25]. Его употребление – причина целого ряда психических и соматических расстройств и заболеваний [1, 25]. Негативные социальные и медицинские последствия употребления и злоупотребления алкоголем многократно установлены и описаны [1, 5, 25]. Алкоголь – основная причина многих дорожно-транспортных происшествий, авиационных и других техногенных катастроф. Главным фактором возникновения дорожно-транспортных, лётных и других происшествий являются ошибочные действия человека водителя, пилота или пешехода (так-называемый «человеческий фактор»), особенно в состоянии алкогольного опьянения. Обнаружение ошибочных действий (ошибок) и их своевременное исправление контролирует в организме система мониторинга и процессинга ошибок (СМПО). СМПО [5, 15, 27] представлена нейронами черной субстанции среднего мозга, базальных ганглиев и коры большого мозга (прежде всего нейронами anterior cingulate cortex).

Известно, что острая алкогольная интоксикация нарушает состояние когнитивных функций (КФ) и работу СМПО [15, 27]. Механизм нарушения работы СМПО этанолом у выпивающего человека в трезвом состоянии непонятен. Имеющиеся факты позволяют предполагать возможным прямое нарушение этанолом работы СМПО у человека в состоянии острой (или хронической) алкогольной интоксикации или не прямое [15]. Нами [5, 38] разрабатывается гипотеза непрямого нарушения СМПО этанолом, которое сохраняется на длительном временном этапе у трезвых людей. Главные постулаты нашей гипотезы объясняли не прямое нарушение СМПО этанолом через его влияние на процессы метаболизма в нейронах через регуляцию уровня их основного энергетического субстрата – глюкозы в крови. Увеличение ошибочных действий у трезвых людей во время умственной работы (УР) мы связывали с развитием функциональной относительной гипогликемии или даже нейрогликопении, которая в свою очередь может определять уровень активности дофаминергических нейронов черной субстанции как главного компонента СМПО. Открытым оставался вопрос о том, почему при исходном тестировании и через 2 ч УР на фоне практически одинакового уровня гликемии у трезвенников и трезвых респондентов количество совершаемых ими ошибок существенно различается.

Вероятно, что эти несоответствия могут быть объяснены тем, что в регуляции работы СМПО важное значение имеет влияние как самого этанола (и/или его метаболитов), так и гипогликемии (провоцируемой длительной УР трезвого человека) в качестве экзогенных и эндогенных эпигенетических факторов.

Эпигенетические факторы вызывают пост-трансляционные модификации в ДНК и ядерных белках и приводят к долговременному изменению в паттерне экспрессии генов [31, 37]. Эпигенетические влияния вовлечены в развитие различных патологий головного мозга, включая алкоголизм [24, 26, 37], что позволяет предполагать наличие длительных эпигенетических влияний этанола на регуляцию функций у трезвого человека.

Цель работы – доказательство важной роли функциональной относительной гипогликемии, провоцируемой длительной умственной нагрузкой, и эпигенетического действия этанола в регуляции состояния КФ и нарушении работы СМПО у трезвого человека.

Материалы и методы

Исследование проведено при добровольном, информированном письменном согласии 27 студентов мужского пола Белорусского государственного медицинского университета: 19 трезвых юношей, эпизодически употребляющих алкоголь, и 8 трезвенников.

Исследование выполнялось в течение 9 ч. Оно включало определение уровня гликемии и состояния КФ (памяти, внимания, мышления) у человека натощак и в динамике выполнения длительной умственной работы (через 2, 4 и 6 ч), а также через 2 ч отдыха в условиях приёма 75 г глюкозы и проведения глюкозотолерантного теста. Более подробное описание дизайна исследования и использованных методов представлено в нашей монографии [5] и статье [3].

Статистический и корреляционный анализы проведены с использованием компьютерной программы SPSS (Statistical Package for the Social Science), 16-я версия. Уровень значимости был принят при $p < 0,05$.

Для уточнения сформулированной гипотезы о длительной регуляции КФ и работы СМПО этанолом, осуществляемой через его влияние на эпигенетический профиль нервных клеток и их «гликемическую» память, был проведен анализ научных данных из баз «Scopus» и «Pubmed» с 1940 по декабрь 2013 г. включительно.

Результаты и обсуждение

Все студенты, принявшие участие в исследовании, были распределены на две группы: трезвенников, не употребляющих алкоголь, и трезвых студентов, употребляющих алкогольные напитки с частотой от 1 раза в месяц до 3 раз в неделю. Признаваемая разовая доза алкоголя, употребляющаяся респондентами, составляла в пересчете на абсолютный этанол от 10 до 60 (38 ± 4) мл, а месячная – 10-480 (94 ± 26) мл.

Таблица 1 - Число ошибок и динамика их изменения во время работы ($M \pm m$) у трезвенников и трезвых студентов, употребляющих алкоголь (ТСУА), в тесте на внимание «Корректирующая проба» («КП») и по 4 тестам на память и мышление

Тестирования	Число ошибок в тесте «КП»		Суммарное число ошибок по 4 тестам	
	Трезвенники	ТСУА	Трезвенники	ТСУА
исходно	$2,8 \pm 0,8$	$15,2 \pm 3,5^{\odot}$	$11,3 \pm 0,9$	$13,2 \pm 1,0$
через 2 ч работы	$2,4 \pm 0,7$	$18,2 \pm 4,1^{\odot\odot}$	$10,6 \pm 0,8$	$14,7 \pm 1,2^{\odot}$
через 4 ч работы	$3,1 \pm 0,7$	$25,1 \pm 4,9^{\odot\odot}$	$10,6 \pm 0,7$	$14,0 \pm 1,2^{\odot}$
через 6 ч работы	$2,6 \pm 0,7$	$33,2 \pm 7,1^{*\odot\odot}$	$10,6 \pm 0,6$	$14,4 \pm 1,3^{\odot}$
через 2 ч отдыха	$2,5 \pm 1,1$	$23,3 \pm 4,2^{\odot\odot}$	$10,6 \pm 0,9$	$12,7 \pm 1,5$

Обозначения: ТСУА (n=19) – студенты, набравшие в среднем по тесту «AUDIT» 5,05 балла, длительность трезвого состояния у них составляла от 1 до 4 недель до проведения исследования; трезвенники (n=8) – не употребляющие алкогольные напитки вообще и набравшие ноль баллов в тесте «AUDIT». * – достоверность различий (* - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$) по сравнению с данными студентов в своей группе при 1-м тестировании (исходными показателями своей группы); \odot – достоверность различий (\odot – $P < 0,05$; $\odot\odot$ – $P < 0,01$) по сравнению с аналогичными данными студентов трезвенников на том же этапе тестирования. Значения рассчитаны по критерию Стьюдента

Анализ количества допущенных ошибок в тесте на внимание и по четырем тестам на память и мышление (табл. 1) во время длительной УР натощак у молодых людей с различным отношением к употреблению алкоголя показал существенные и достоверные различия между показателями респондентов обеих групп и их динамикой. Уровень ошибочных действий в тесте на внимание (табл. 1) у трезвых респондентов в 5-13 раз превышал таковой у трезвенников на всех этапах исследования. В тестах на кратковременную зрительную и слуховую память, мышление и оперативную память имеющиеся достоверные различия между показателями обеих групп во время работы были менее выраженными (табл. 1). Это свидетельствует о том, что у трезвых людей, употребляющих алкогольные напитки, страдает прежде всего функция активного внимания.

Значительно более высокое количество ошибок, допускаемое трезвыми студентами в тесте на внимание и их существенное возрастание в динамике во время УР (табл. 1), свидетельствует об очень длительном негативном влиянии этанола на эффективность умственной деятельности респондентов и состоянии у них функции активного внимания. Эти же факты указывают на длительную, негативную модуляцию этанолом СМПО у человека (не менее 4 недель его трезвого состояния).

Эффективность УР нередко ограничивается скоростью её выполнения [29]. Ограничение скорости её выполнения необходимо для постоянного мониторинга результатов и ошибок текущей деятельности (мониторинг ошибок) и их сво-

временного исправления (процессинг ошибок). Чрезмерное повышение скорости мыслительных процессов часто сопровождается возрастанием числа ошибочных действий [5, 29, 38]. Результаты проведенных исследований показали, что скорость просмотра букв (СПБ) трезвыми респондентами в тесте на внимание была на 22,7–28,0 % быстрее, чем у трезвенников, на всех этапах исследования (табл. 2). Анализ динамики увеличения СПБ во время работы и отдыха после неё позволил дополнительно установить, что рассматриваемый показатель у трезвых студентов был еще более выраженным (на 23,1–67,2 % выше) по сравнению с трезвенниками.

Таблица 2 - Скорость просмотра букв (СПБ) и динамика её изменения по отношению к исходной величине ($M \pm m$) у трезвенников и трезвых студентов, употребляющих алкоголь (ТСУА), в тесте «Корректирующая проба» («КП»)

Тестирования	СПБ, букв/с		Динамика СПБ, букв/с	
	Трезвенники	ТСУА	Трезвенники	ТСУА
исходно	$4,54 \pm 0,22$	$5,57 \pm 0,19^{\odot\odot}$	4,54	$5,57^{\odot\odot}$
через 2 ч работы	$5,15 \pm 0,22$	$6,59 \pm 0,17^{*\odot\odot}$	$+0,61 \pm 0,09^*$	$+1,02 \pm 0,07^{*\odot\odot}$
через 4 ч работы	$5,58 \pm 0,31^*$	$6,90 \pm 0,14^{*\odot\odot}$	$+1,04 \pm 0,11^{**}$	$+1,33 \pm 0,09^{*\odot\odot}$
через 6 ч работы	$5,96 \pm 0,47^*$	$7,37 \pm 0,20^{*\odot\odot}$	$+1,42 \pm 0,15^{**}$	$+1,80 \pm 0,12^{**}$
через 2 ч отдыха	$5,69 \pm 0,33^*$	$7,26 \pm 0,20^{*\odot\odot}$	$+1,15 \pm 0,12^*$	$+1,69 \pm 0,12^{*\odot}$

Обозначения: те же, что и в таблице 1

Одновременно с возрастанием СПБ при выполнении УР (табл. 2) трезвыми студентами происходит резкое снижение её эффективности, о чём свидетельствует нарастание числа ошибочных действий (табл. 1). Аналогичные результаты были получены в исследованиях Schweizer T.A. et al. (2004), показавших, что увеличение скорости реакции у людей после острого применения алкоголя сопровождается нарастанием числа ошибочных действий [29].

Проведенный ранговый корреляционный анализ выявил наиболее частые и выраженные достоверные взаимосвязи показателей употребления алкоголя с состоянием функции внимания в 96,7% случаев (табл. 3), кратковременной зрительной и слуховой памяти в 40,0% и 6,7% случаев, соответственно, мышления и оперативной памяти в 23,3% случаев. Эти факты подтверждают представление о том,

Таблица 3 - Взаимосвязи между показателями употребления этанола, числом ошибок (ЧО) и скоростью просмотра букв (СПБ) в тесте на внимание исходно, в процессе умственной работы (УР) и отдыха после неё (2 ч отдыха)

Коррелируемые пары показателей	Показатели ранговой (ρ) и линейной (r) корреляции				
	исходно	2 ч УР	4 ч УР	6 ч УР	2 ч отдыха
Разовая доза этанола – ЧО в тесте на внимание	$\rho=0,354$ $P=0,070$	$\rho=0,548^*$ $P=0,003$	$\rho=0,609^*$ $P=0,001$	$\rho=0,577^*$ $P=0,002$	$\rho=0,542^*$ $P=0,004$
Частота приёма этанола – ЧО в тесте на внимание	$\rho=0,592^*$ $P=0,001$	$\rho=0,711^*$ $P=0,000$	$\rho=0,764^*$ $P=0,000$	$\rho=0,772^*$ $P=0,000$	$\rho=0,685^*$ $P=0,000$
Месячная доза этанола – ЧО в тесте на внимание	$\rho=0,467^*$ $P=0,014$	$\rho=0,630^*$ $P=0,000$	$\rho=0,684^*$ $P=0,000$	$\rho=0,676^*$ $P=0,000$	$\rho=0,599^*$ $P=0,001$
Разовая доза этанола – СПБ в тесте на внимание	$\rho=0,427^*$ $P=0,026$	$\rho=0,597^*$ $P=0,000$	$\rho=0,650^*$ $P=0,000$	$\rho=0,445^*$ $P=0,020$	$\rho=0,477^*$ $P=0,012$
Частота приёма этанола – СПБ в тесте на внимание	$\rho=0,506^*$ $P=0,007$	$\rho=0,650^*$ $P=0,000$	$\rho=0,604^*$ $P=0,001$	$\rho=0,395^*$ $P=0,042$	$\rho=0,511^*$ $P=0,006$
Месячная доза этанола – СПБ в тесте на внимание	$\rho=0,463^*$ $P=0,015$	$\rho=0,617^*$ $P=0,001$	$\rho=0,634^*$ $P=0,000$	$\rho=0,408^*$ $P=0,035$	$\rho=0,475^*$ $P=0,012$
СПБ – ЧО в тесте на внимание	$r=0,541^*$ $P=0,004$	$r=0,486^*$ $P=0,012$	$r=0,411^*$ $P=0,037$	$r=0,347$ $P=0,083$	$r=0,405^*$ $P=0,040$
	$\rho=0,367$ $P=0,060$	$\rho=0,611^*$ $P=0,001$	$\rho=0,601^*$ $P=0,001$	$\rho=0,377$ $P=0,057$	$\rho=0,465^*$ $P=0,017$

что наиболее уязвимой к длительному негативному влиянию алкоголя является состояние функции активного внимания у трезвого человека. Во время работы эти взаимосвязи показателей употребления алкоголя и числом ошибок в тесте «Корректирующая

проба», отражающем нарушение функции внимания и работы СМПО, существенно усиливаются (табл. 3).

Ранговый корреляционный анализ показал выраженную зависимость возрастания СПБ у трезвых респондентов на всех этапах эксперимента от частоты, разовой и месячной доз употребленного алкоголя. Эта средней силы прямая достоверная взаимосвязь при ранговом корреляционном анализе отмечалась в 100% случаев (табл. 3) и соответствовала таковой для большей выборки респондентов из 54 юношей, как было установлено нами ранее [5]. Линейный корреляционный анализ показал, что преимущественное значение для возрастания скорости выполнения умственной работы трезвыми испытуемыми имеет разовая доза потреблённого ими ранее этанола. Рассчитанный прямой вклад последствия разовой дозы этанола на СПБ у респондентов в трезвом состоянии колебался от 19,9% ($r=0,446$; $P=0,020$) до 38,9% ($r=0,624$; $P=0,001$). Корреляционный анализ между СПБ и числом ошибочных действий показал средней силы прямую взаимосвязь между этими показателями (табл. 3). Вклад высокой СПБ в снижение эффективности внимания (нарастание числа ошибочных действий) составлял от 16,4% до 29,3% (табл. 3).

Полученные факты свидетельствуют о большой длительности сохранения эффектов экзогенного этанола (до 4 недель после его полной элиминации). Они же подтверждают представления о том, что этанол нарушает механизм обратной связи и тормозит тем самым функцию распознавания (мониторинг) ошибочных действий СМПО [27]. В результате нарушения работы СМПО возрастает скорость выполнения УР (табл. 2), но резко снижается ее эффективность (табл. 1).

Отсутствие достоверности взаимосвязей между скоростными и качественными показателями выполнения теста на внимание через 6 ч работы (табл. 3), а также достоверных взаимосвязей динамики изменения рассматриваемых показателей во время умственной нагрузки свидетельствует о важности учета других факторов – в частности процессов научения и энергообеспечения работающего мозга. Достоверное возрастание СПБ в обеих группах респондентов (табл. 2) при повторных тестированиях свидетельствует о развитии научения у них. Однако наиболее эффективно научение происходит у трезвенников, так как процесс ускорения выполнения стандартных заданий (табл. 2) ими не сопровождается возрастанием числа ошибочных действий (табл. 1). У трезвых студентов процесс научения был менее эффективным, так как увеличение СПБ на 30% (табл. 2) сопровождалось резким нарастанием числа ошибочных действий на 118% (табл. 1). Одной из важных возможных причин этого явления может быть нарушение энергообеспечения работы нейронов. Об этом, в частности, свидетельствовала тенденция к снижению числа ошибочных действий у трезвых студентов после 2-х часов отдыха в условиях приёма 75 г глюкозы (табл. 1).

В стандартных условиях основным источником энергии для работы нервной системы является глюкоза [2, 4, 23]. Её потребление головным мозгом из крови составляет 5–7 г/ч в состоянии функционального покоя и возрастает в 1,1–2,0 раза (до 12 г/ч) в зависимости от вида и интенсивности труда [13, 17, 23]. Проведенные исследования показали существенные различия в динамике гликемии и абсолютном уровне глюкозы в крови через 4 и 6 ч УР между показателями трезвенников и трезвых респондентов (табл. 4; рис.). У трезвенников имело место постоянное достоверное

возрастание гликемии на всем протяжении работы (табл. 4), что можно обозначить как явление рабочей функциональной гипергликемии. У трезвых испытуемых повышение гликемии наблюдалось только после первых 2 ч УР, сменяющееся через 6 ч от её начала достоверной гипогликемией ($-0,55 \pm 0,24$ мМоль/л к исходному содержанию), а у некоторых из респондентов даже нейрогликопенией (уровень глюкозы снижался менее 3 мМ/л). Такое состояние, снижение уровня гликемии во время УР, вероятно, можно обозначить как функциональную относительную гипогликемию.

Линейный и ранговый корреляционный анализы показали наличие отрицательной средней силы или сильной связи между употреблением этанола и гликемией у студентов во время УР. Отрицательное влияние алкоголя нарастало во время УР, а его вклад в динамику гликемии (функциональной относительной гипогликемии у работающих трезвых респондентов) колебался от 18,1% ($r=-0,425$; $P=0,027$) до 64,8% ($r=-0,805$; $P<0,001$). Учитывая, что большинство студентов эпизодически употребляют алкогольные напитки [5] и склонны в ряде случаев нарушать режим питания [33], пропуская завтрак, можно предполагать, что приходящие эпизоды функциональной относительной гипогликемии у них случаются достаточно регулярно и могут существенно нарушать энергообеспечение работающих нейронов и их функциональную активность.

Таблица 4 - Содержание глюкозы в капиллярной крови и её динамика ($M \pm m$) к исходному уровню у трезвенников и трезвых студентов, употребляющих алкоголь (ТСУА)

Время взятия крови	Уровень гликемии, мМоль/л		Динамика гликемии, мМоль/л	
	трезвенники	ТСУА	Трезвенники	ТСУА
исходно	$4,24 \pm 0,19$	$4,54 \pm 0,15$	---	---
через 2 ч работы	$4,91 \pm 0,15^*$	$4,82 \pm 0,13$	$+0,67 \pm 0,08^{**}$	$+0,28 \pm 0,10^{* \odot}$
через 4 ч работы	$5,40 \pm 0,18^{**}$	$4,52 \pm 0,11^{\odot \odot}$	$+1,16 \pm 0,17^{**}$	$-0,01 \pm 0,14^{\odot \odot}$
через 6 ч работы	$5,78 \pm 0,13^{**}$	$3,99 \pm 0,18^{* \odot \odot}$	$+1,54 \pm 0,16^{**}$	$-0,55 \pm 0,24^{* \odot \odot}$

Обозначения: те же, что и в таблице 1.

Ранговый корреляционный анализ по Спирману и линейный корреляционный анализ по Пирсону показали наличие достоверных отрицательных связей между уровнем гликемии и числом ошибочных действий в тесте «Корректурная проба» через 4 ($p = -0,683$, $P=0,000$; $r = -0,364$, $P=0,034$) и 6 ч ($p = -0,619$, $P=0,001$; $r = -0,398$, $P=0,022$) работы. В эти же сроки у респондентов проявляются наиболее выраженные различия в динамике содержания глюкозы в крови (табл. 4), в скорости выполнения УР (табл. 2) и ее эффективности, включая мониторинг и процессинг ошибочных действий (табл. 1). Таким образом, чем выше было содержание глюкозы в крови, тем меньше ошибок совершал человек, и тем эффективнее протекла у него УР и лучше функционировала СМПО. Однако оставался открытым вопрос о взаимосвязи гликемии и числа ошибочных действий у испытуемых при исходном тестировании и через 2 ч УР.

Таким образом, наличие длительных изменений состояния КФ и работы СМПО у трезвых людей при исходном тестировании и в течение первых 2-х ч работы, а также ограниченная роль гипогликемического механизма в указанных нарушениях требовали поиска новых объяснений выявленных фактов. Одним из таких объяснений, как показал анализ данных литературы, может быть эпигенетическое действие этанола и/или его метаболитов (в качестве эпигенострессоров) и их влияние на «гликемическую» память клеток через развитие функциональной относительной гипо-

гликемии во время длительной работы (табл. 4, рис.).

Эпигенострессоры – вещества, вызывающие изменения в эпигенетическом профиле клеток [31, 32]. Эпигенострессоры могут регулировать экспрессию факторов транскрипции в клетках (в том числе в нейронах и глиоцитах). Эпигенетические модификации (метилование, ацетилование, фосфорилирование, убиквитинация, сумоилизация, АДФ-рибозилирование и т.д.), вызываемые ими, определяют ремоделирование комплексов белок-ДНК в хроматине, регулируют экспрессию генов и, следовательно, функциональную активность клеток, их свойства и жизненный цикл [6, 9, 12, 16, 20, 21, 28, 37].

Введение этанола крысам в дозе 88 мМ, что соответствует дозе «бинжиг» для человека, приводит к изменению метилирования ДНК в генах на хромосомах 7, 10 и X-хромосоме, играющих важную роль в клеточном цикле, росте клеток, их апоптозе, перерождении [20, 31, 39]. Так, было подтверждено увеличение этанолом метилирования (гиперметилование) генов, играющих роль в обмене веществ (Cyp4f13) и снижение им метилирования (гипометилование) генов, связанных с развитием (Nlgn3, Elavl2, Sox21 и sim1), включая ген импринтинга Igf2r [20]. Особенно выраженным было гиперметилование генов на 10-й и X хромосомах у эмбрионов крыс, подверженных действию алкоголя [20, 39]. Метаболиты этанола (ацетальдегид, ацетат, фосфатидилэтанол, этиловые эфиры жирных кислот) также могут влиять на эпигенетический профиль клеток [31, 39]. Концентрация этих метаболитов регулирует активность ферментов, участвующих в метилировании ДНК и модификации гистонов – ДНК метил-трансферазы, ацетил-трансферазы гистонов, гистондеацетилазы, метилтрансферазы гистонов и деметилазы гистонов. Метаболиты этанола могут регулировать количество субстратов и ко-факторов этих ферментов [39]. Таким образом, этанол и его метаболиты могут способствовать модификации гистонов и приводить к инициации процессов транскрипции [31]. Эти эпигенетические модификации могут влиять на пролиферацию и дифференциацию клеток и ремоделирование нейронных связей [37]. Предполагается, что изменения в медиальной префронтальной коре при алкоголизме происходит за счет ремоделирующихся нейронов этой области мозга [37]. Недавнее исследование Jack и соавторов (2012) также показало значительное метилирование в генах нейронов (в их эпигенетическом профиле) разных отделов коры большого мозга под влиянием этанола [16]. Исследования показывают пост-трансляционные изменения в нейронах главных компонентов СМПО: черной субстанции и *guguli singuli anterior* [37] под влиянием этанола, сопровождающиеся повышением активности фермента катехол-О-метилтрансферазы и активацией дофаминовых рецепторов типов 1, 2, 3 & 4. [6, 22, 24, 37].

Ремоделирующее влияние этанола и его метаболитов как эпигенетических факторов на нейроны СМПО могут осуществляться также через модуляцию нервной дифференцировки с участием мускаринчувствительных холинорецепторов 3 или 1 подтипа [11]. Активация этанолом (и/или его метаболитами) мускаринчувствительных холинорецепторов нейронов может привести к особенностям их индивидуальной дифференцировки, в том числе и сверхдифференцировке клеток [31, 35]. Все эти процессы сводятся к ремоделированию нейронных связей, вызванному действием этанола и его метаболитов, и

ускорению передачи сигнала через уже установившиеся связи, что может проявляться увеличением скорости выполнения УР, например СПБ в тесте на внимание (табл. 2). В то же время сверхдифференцировка нейронов, вызванная действием этанола и его метаболитов, вероятно, снижает их пластичность и способность к эффективному обучению и распознаванию ошибочных действий (табл. 1). В результате скорость работы существенно возрастает (табл. 2), а ее эффективность резко снижается (табл. 1), что приводит к нарушению формирования долговременной памяти у лиц, употребляющих алкоголь [21].

Известно, что основным энергетическим субстратом для работы нервной системы является глюкоза [2, 4, 7, 13, 14, 23]. Однако оптимальный уровень работы нейронов обеспечивается при определенных пределах гликемии. Нейроны очень чувствительны к снижению уровня гликемии [2, 7, 13, 14, 17, 19, 36]. Гипергликемия также сопровождается стрессорным воздействием на функции нейронов [17, 23, 30]. Повышенная концентрация внутриклеточной глюкозы вызывает процессы, характерные для окислительного стресса и/или провоспалительного состояния, в частности увеличение секреции активных форм кислорода [9, 10, 32, 34].

«Гликемическая» память ассоциируется, прежде всего, с эндотелиальными клетками («гликемическая» память эндотелиальных клеток – эффект гипергликемии) [9, 10, 32, 34]. Последовательная и хроническая гипергликемия эндотелиальных клеток вызывает нарушение функционирования паракринных механизмов и индуцирует эпигенетические модификации в клетках, которые не могут возвращаться к исходному уровню после нормализации гликемии. Данный эффект в эндотелиоцитах получил название «гликемическая (метаболическая)» память клеток [10, 34]. Brasacchio и соавторы (2009) дали ей еще одно название – «гипергликемическая» память, – и связали увеличение гликемии при сахарном диабете с супрессией метилирования H3K9m2 и H3K9m3 на промоторе p65 [9]. Siebel и соавт. (2010) показали, что гипергликемия может вызывать серьезные транскрипционные изменения в эндотелиальных клетках сосудов, активируя промотор NFκB p65 через модуляцию эпигенетического профиля клеток [32]. Увеличенная экспрессия гена NFκB p65 активирует NFκB-зависимые белки, например MCP-1, которые причастны к развитию поврежденных сосудов у пациентов с диабетом [32].

Механизмы развития «гликемической» памяти клеток, по мнению Ceriello и соавторов (2012), сводятся к следующему: неферментативному гликированию клеточных белков и липидов; избыточному накоплению в клетках реактивных форм кислорода и азота; и, возможно, их совместному действию [10]. Продукты глубокого гликирования вызывают транслокацию фактора транскрипции NF-κB в ядро и последующую NF-κB-опосредованную экспрессию генов [10, 37].

Учитывая значение глюкозы для функционирования клеток мозга, на основе накапливающихся многочисленных данных литературы, можно предполагать, что в нейронах и глиоцитах не только возможны эпигенетические модификации при гипергликемии, но и подобные пост-трансляционные изменения могут произойти при гипогликемии (острой, частой, хронической). Данные DeBaun и соавторов (2002) свидетельствуют, что гипогликемия ассоциируется с метилированием генов H19 и LIT1 [12]. Seaquist и соавт. (2012) указывают на увеличение соотноше-

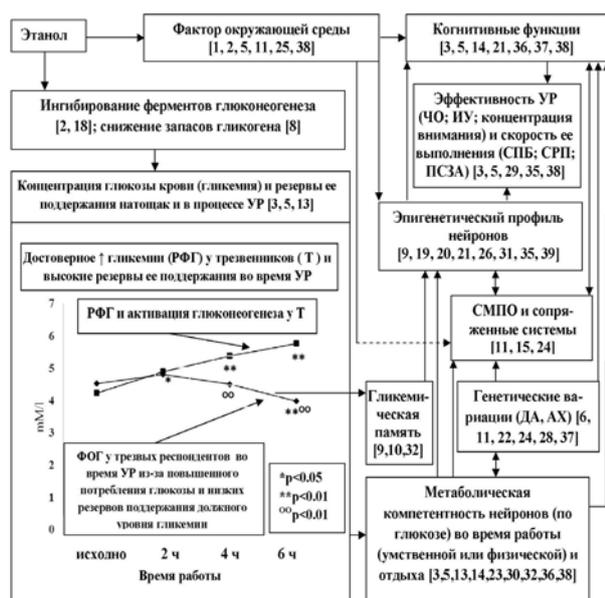


Рисунок – Схема регуляции этанолом состояния когнитивных функций и системы мониторинга и процессинга ошибок (СМПО) у трезвых людей

Обозначения: Уровень значимости: * по отношению к исходному уровню; OO по отношению к соответствующему значению у трезвенников. РФГ – рабочая функциональная гипергликемия. УР – умственная работа. ЧО – число ошибок. АХ – ацетилхолин. ИУ – индекс успешности. ПСЗА – пропускная способность зрительного анализатора. СПБ – скорость просмотра букв. СРП – скорость решения примеров. ФОГ – функциональная относительная гипогликемия. СМПО влияет на состояние когнитивных функций (когниции), определяя эффективность умственной деятельности. В свою очередь активность СМПО зависит не только от состояния когниций и генетических вариаций развития медиаторных систем (дофаминовой и других) мозга, но и от условий метаболизма нейро- и глиоцитов и, прежде всего, от уровня гликемии, определяющего содержание глюкозы в мозге. Этанол как фактор окружающей среды влияет на когнитивные функции и СМПО непосредственно (при остром действии после его приема), а также через изменение эпигенетического профиля нейронов или уровень гликемии и «гликемическую» память клеток, формирующуюся во время возникновения ФОГ у трезвых респондентов при длительной УР.

Литература

1. Алкоголизм: Руководство для врачей / под ред. Н.Н. Иванца, М.А. Винниковой. – М.: ООО «Издательство «МИА», 2011. – 856 с.
2. Биологическая химия : учебник / В.К. Кухта [и др.] ; под ред. А.Д. Тагановича. – М. ; Минск, 2008. – С. 155–192, 607–612, 661–676.
3. Вэлком, М.О. Гликемический аллостазис у молодых людей с различным отношением к употреблению алкогольных напитков / М.О. Вэлком [и др.] // Здравоохранение. – 2013. № 8. – С. 32–41.
4. Мак, Д. Секреты эндокринологии : пер. с англ. / Д. Мак, Т. Майкл. – 4-е изд., испр. и доп. – М. : БИНОМ, 2010. – 548 с.
5. Состояние когнитивных функций у студентов-медиков Беларуси с различным отношением к алкоголю / М. О. Вэлком [и др.] : под ред. В.А. Переверзева. – Минск: БГМУ, 2013. – 167 с.
6. Abdolmaleky, H.M. Epigenetic alterations of the

ния НАД⁺/НАДН и АДФ/АТФ при гипогликемии как основу для изменения метилирования ДНК и модификации гистонов. При этом увеличивается поступление в нейроны и глиоциты аминокислот и кетоновых тел для энергообразования [30]. Гипогликемия со сдвигом клеточных субстратов может сопровождаться эпигенетическими модификациями в нейронах [30], и это может лежать в основе формирования у них «гликемической» («гипогликемической») памяти. При длительной работе натошак даже у трезвых людей в течение нескольких недель после употребления алкоголя может наблюдаться развитие функциональной относительной гипогликемии (табл. 4, рис.). Частые случаи гипогликемии среди студентов могут усугублять эффект прямого острого действия токсических доз этанола на эпигенетический профиль нервных клеток и способствовать формированию у них «гликемической» («гипогликемической») памяти. Особенно, если учитывать тот факт, что примерно у 40% студентов может отмечаться гипогликемия из-за того, что они не завтракают [33]. В результате эффективность выполнения работы и контроля ошибочных действий СМПО могут быть снижены уже изначально по сравнению с аналогичными показателями у трезвенников (табл. 1).

Заключение

Таким образом, по результатам проведенного исследования и анализа данных литературы можно уточнить сформулированную ранее гипотезу о длительной негативной модуляции работы СМПО и эффективности УР у трезвого человека этанолом, осуществляемую через его влияние на эпигенетический профиль нервных клеток и их «гликемическую» память (рис.). Этанол следует рассматривать как чрезвычайно длительный эпигенетический стрессор (эпигенострессор) и фактор, способствующий развитию гипогликемии у трезвого работающего человека, особенно в условиях продолжительной УР натошак и формированию у него «гликемической» («гипогликемической») памяти клеток. Эпигенетические влияния этанола на нейроны при остром действии токсических количеств алкоголя (и/или продуктов его метаболизма) с последующими атаками функциональной относительной гипогликемии (приводящей к формированию «гипогликемической» памяти клеток) могут увеличивать скорость выполнения умственной работы и негативно влиять на функционирование СМПО у трезвых респондентов.

Literatura

1. Alkoholizm: rukovodstvo dlya vrachej / pod red. n.n. ivanca, m.a. vinnikovej. – m.: ooo «izdatelstvo «mia», 2011. – 856 s.
2. Biologicheskaya ximiya : uchebnik / v.k. kuxta [i dr.] ; pod red. a.d. taganovicha. – m. ; minsk, 2008. – s. 155–192, 607–612, 661–676.
3. Velkom, m.o. glikemicheskij allostazis u molodyx lyudej s razlichnym otnosheniem k upotrebleniyu alkoholnyx napitkov / m.o. velkom [i dr.] // zdavoohranenie. – 2013. № 8. – s. 32–41.
4. Mak, d. sekrety endokrinologii : per. s angl. / d. mak, t. majkl. – 4-e izd., ispr. i dop. – m. : binom, 2010. – 548 s.
5. Sostoyanie kognitivnyx funkcij u studentov-medikov belarusi s razlichnym otnosheniem k alkogolyu / m. o. velkom [i dr.] : pod red. v.a. pereverzeva. – minsk: bgmu, 2013. – 167 s.
6. Abdolmaleky, H.M. Epigenetic alterations of the dopaminergic system in major psychiatric disorders / H.M. Abdolmaleky [et al.] // Methods Mol. Biol. – 2008. – Vol. 448.

dopaminergic system in major psychiatric disorders / H.M. Abdolmaleky [et al.] // *Methods Mol. Biol.* – 2008. – Vol. 448. – P. 187-212.

7. Blackman, J.D. Hypoglycemic thresholds for cognitive dysfunction in IDDM / J.D. Blackman [et al.] // *Diabetes.* – 1992. – Vol. 41, № 3. – P. 392-399.

8. Boden, G. Carbohydrates and the liver / G. Boden // *Textbook of Hepatology: From Basic Science to Clinical Practice: Functions of the Liver.* 3rd ed., Sec. 2. – Oxford, UK; Blackwell Publishing, 2008. – P. 129-133.

9. Brasacchio, D. Hyperglycemia induces a dynamic cooperativity of histone methylase and demethylase enzymes associated with gene-activating epigenetic marks that coexist on the lysine tail / D. Brasacchio [et al.] // *Diabetes.* – 2009. – Vol. 58, № 5. – P. 1229-1236.

10. Ceriello, A. The emerging challenge in diabetes: the “metabolic memory” / A. Ceriello // *Vascul Pharmacol.* – 2012. – Vol. 57, № 5-6. – P. 133-138.

11. Costa, L.G. Inhibition of muscarinic receptor-induced proliferation of astroglial cells by ethanol: mechanisms and implications for the fetal alcohol syndrome / L.G. Costa, M. Guizzetti // *Neurotoxicology.* – 2002. – Vol. 23, № 6. – P. 685-691.

12. DeBaun, M.R. Epigenetic Alterations of H19 and LIT1 Distinguish Patients with Beckwith-Wiedemann Syndrome with Cancer and Birth Defects / M.R. DeBaun [et al.] // *Am J Hum Genet.* – 2002. – Vol. 70. – P. 604-611.

13. Di Nuzzo, M. Changes in glucose uptake rather than lactate shuttle take center stage in subserving neuroenergetics: Evidence from mathematical modeling / M. Di Nuzzo [et al.] // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2010. – Vol. 30. – P. 586-602.

14. Flint, R.W. Emotional arousal, blood glucose levels, and memory modulation: three laboratory exercises in cognitive neuroscience / Flint, R.W. // *J Undergrad Neurosci Educ.* – 2004. – Vol. 3, № 1. – P. A16-A23.

15. Holroyd, C.B. Alcohol and error processing / C.B. Holroyd, N. Yeung // *Trends in Neurosci.* – 2003. – V 26, N 8. – P. 402-404.

16. Jack, A. DNA methylation of the oxytocin receptor gene predicts neural response to ambiguous social stimuli / A. Jack, J.J. Connelly, J.P. Morris // *Frontiers in Human Neuroscience.* – 2012. – Vol. 6, Article 280. – P. 1-7.

17. Jenkins, D.J.A. Glucose: Chemistry and Dietary Sources / D.J.A. Jenkins [et al.] // *Encyclopedia of Human Nutrition (Third Edition).* – 2013. – P. 372-380.

18. Krebs, H.A. Inhibition of hepatic gluconeogenesis by ethanol / H.A. Krebs [et al.] // *Biochem. J.* – 1969. – Vol. 112. – P. 117-124.

19. Lindgren, M. Restitution of neurophysiological functions, performance and subjective symptoms after moderate insulin-induced hypoglycaemia in non-diabetic men / M. Lindgren [et al.] // *Diabet Med.* – 1996. – Vol. 13, № 3. – P. 218-225.

20. Liu, Y. Alcohol exposure alters DNA methylation profiles in mouse embryos at early neurulation / Y. Liu [et al.] // *Epigenetics.* – 2009. – Vol. 4, № 7. – P. 500-511.

21. Lubin, F.D. Epigenetic mechanisms: critical contributors to long-term memory formation / F.D. Lubin [et al.] // *Neuroscientist.* – 2011. – Vol. 17, № 6. – P. 616-632.

22. Luscher, C. The mechanistic classification of addictive drugs / C. Luscher, M.A. Ungless // *PLoS Med.* – 2006. – Vol. 3, № 11. – P. e437. doi:10.1371/journal.pmed.0030437.

23. Madsen, P.L. Persistent resetting of the cerebral oxygen/glucose uptake ratio by brain activation: Evidence obtained with the Kety-Schmidt technique / P.L. Madsen [et al.] // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 1995. – Vol. 15. – P. 485-491.

24. Nohesara, S. DNA hypomethylation of MB-COMT promoter in the DNA derived from saliva in schizophrenia and bipolar disorder / S. Nohesara // *J Psychiatr Res.* – 2011. – Vol. 45, № 11. – P. 1432-1438.

25. Nutt, D.J. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis / D.J. Nutt, L.A. King, L.D. Phillips // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376, Iss. 9752. – P. 1558-1565.

26. Ponomarev, I. Gene Coexpression Networks in Human

– P. 187-212.

40. Blackman, J.D. Hypoglycemic thresholds for cognitive dysfunction in IDDM / J.D. Blackman [et al.] // *Diabetes.* – 1992. – Vol. 41, № 3. – P. 392-399.

41. Boden, G. Carbohydrates and the liver / G. Boden // *Textbook of Hepatology: From Basic Science to Clinical Practice: Functions of the Liver.* 3rd ed., Sec. 2. – Oxford, UK; Blackwell Publishing, 2008. – P. 129-133.

42. Brasacchio, D. Hyperglycemia induces a dynamic cooperativity of histone methylase and demethylase enzymes associated with gene-activating epigenetic marks that coexist on the lysine tail / D. Brasacchio [et al.] // *Diabetes.* – 2009. – Vol. 58, № 5. – P. 1229-1236.

43. Ceriello, A. The emerging challenge in diabetes: the “metabolic memory” / A. Ceriello // *Vascul Pharmacol.* – 2012. – Vol. 57, № 5-6. – P. 133-138.

44. Costa, L.G. Inhibition of muscarinic receptor-induced proliferation of astroglial cells by ethanol: mechanisms and implications for the fetal alcohol syndrome / L.G. Costa, M. Guizzetti // *Neurotoxicology.* – 2002. – Vol. 23, № 6. – P. 685-691.

45. DeBaun, M.R. Epigenetic Alterations of H19 and LIT1 Distinguish Patients with Beckwith-Wiedemann Syndrome with Cancer and Birth Defects / M.R. DeBaun [et al.] // *Am J Hum Genet.* – 2002. – Vol. 70. – P. 604-611.

46. Di Nuzzo, M. Changes in glucose uptake rather than lactate shuttle take center stage in subserving neuroenergetics: Evidence from mathematical modeling / M. Di Nuzzo [et al.] // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2010. – Vol. 30. – P. 586-602.

47. Flint, R.W. Emotional arousal, blood glucose levels, and memory modulation: three laboratory exercises in cognitive neuroscience / Flint, R.W. // *J Undergrad Neurosci Educ.* – 2004. – Vol. 3, № 1. – P. A16-A23.

48. Holroyd, C.B. Alcohol and error processing / C.B. Holroyd, N. Yeung // *Trends in Neurosci.* – 2003. – V 26, N 8. – P. 402-404.

49. Jack, A. DNA methylation of the oxytocin receptor gene predicts neural response to ambiguous social stimuli / A. Jack, J.J. Connelly, J.P. Morris // *Frontiers in Human Neuroscience.* – 2012. – Vol. 6, Article 280. – P. 1-7.

50. Jenkins, D.J.A. Glucose: Chemistry and Dietary Sources / D.J.A. Jenkins [et al.] // *Encyclopedia of Human Nutrition (Third Edition).* – 2013. – P. 372-380.

51. Krebs, H.A. Inhibition of hepatic gluconeogenesis by ethanol / H.A. Krebs [et al.] // *Biochem. J.* – 1969. – Vol. 112. – P. 117-124.

52. Lindgren, M. Restitution of neurophysiological functions, performance and subjective symptoms after moderate insulin-induced hypoglycaemia in non-diabetic men / M. Lindgren [et al.] // *Diabet Med.* – 1996. – Vol. 13, № 3. – P. 218-225.

53. Liu, Y. Alcohol exposure alters DNA methylation profiles in mouse embryos at early neurulation / Y. Liu [et al.] // *Epigenetics.* – 2009. – Vol. 4, № 7. – P. 500-511.

54. Lubin, F.D. Epigenetic mechanisms: critical contributors to long-term memory formation / F.D. Lubin [et al.] // *Neuroscientist.* – 2011. – Vol. 17, № 6. – P. 616-632.

55. Luscher, C. The mechanistic classification of addictive drugs / C. Luscher, M.A. Ungless // *PLoS Med.* – 2006. – Vol. 3, № 11. – P. e437. doi:10.1371/journal.pmed.0030437.

56. Madsen, P.L. Persistent resetting of the cerebral oxygen/glucose uptake ratio by brain activation: Evidence obtained with the Kety-Schmidt technique / P.L. Madsen [et al.] // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 1995. – Vol. 15. – P. 485-491.

57. Nohesara, S. DNA hypomethylation of MB-COMT promoter in the DNA derived from saliva in schizophrenia and bipolar disorder / S. Nohesara // *J Psychiatr Res.* – 2011. – Vol. 45, № 11. – P. 1432-1438.

58. Nutt, D.J. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis / D.J. Nutt, L.A. King, L.D. Phillips // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376, Iss. 9752. – P. 1558-1565.

59. Ponomarev, I. Gene Coexpression Networks in Human Brain Identify Epigenetic Modifications in Alcohol

- Brain Identify Epigenetic Modifications in Alcohol Dependence / I. Ponomarev [et al.] // The Journal of Neuroscience. – 2012. – Vol. 32, № 5. – P. 1884-1897.
27. Ridderinkhof, K.R. Alcohol Consumption Impairs Detection of Performance Errors in Medial Prefrontal Cortex / K.R. Ridderinkhof [et al.] // Science. – 2002. – Vol. 298, № 5601. – P. 2209-2211.
28. Rodenas-Ruano, A. REST-dependent epigenetic remodeling promotes the developmental switch in synaptic NMDA receptors / A. Rodenas-Ruano [et al.] // Nature Neuroscience. – 2012. – Vol. 15. – P. 1382-1390.
29. Schweizer, T.A. Fast, but error-prone, responses during acute alcohol intoxication: effects of stimulus-response mapping complexity / T.A. Schweizer [et al.] // Alcohol Clin Exp Res. – 2004. – Vol. 28, № 4. – P. 643-649.
30. Seaquist, E.R. American Diabetes Association Research Symposium: Diabetes and the Brain / E.R. Seaquist, D.F. Lattemann, R.A. Dixon // Diabetes. – 2012. – Vol. 61. – P. 3056-3062.
31. Shukla, S.D. Epigenetic effects of ethanol on liver and gastrointestinal injury / S.D. Shukla [et al.] // World J Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12, № 33. – P. 5265-5271.
32. Siebel, A.L. Glycemic memory associated epigenetic changes / A.L. Siebel, A.Z. Fernandez, A. El-Osta // Biochemical Pharmacology. – 2010. – Vol. 80. – P. 1853-1859.
33. Sun, J. Factors associated with skipping breakfast among Inner Mongolia Medical students in China / J. Sun [et al.] // BMC Public Health. – 2013. – Vol. 13, № 42. – P. 1-8.
34. Targosz-Korecka, M. Stiffness memory of EA.hy926 endothelial cells in response to chronic hyperglycemia / M. Targosz-Korecka [et al.] // Cardiovasc Diabetol. – 2013. – Vol. 12, № 96. doi: 10.1186/1475-2840-12-96.
35. Vallés, S. Ethanol exposure affects glial fibrillary acidic protein gene expression and transcription during rat brain development / S. Vallés [et al.] // J Neurochem. – 1997. – Vol. 69, № 6. – P. 2484-2493.
36. Warren, R.E. Hypoglycaemia and cognitive function / R.E. Warren, B.M. Frier // Diabetes Obes Metab. – 2005. – Vol. 7, № 5. – P. 493-503.
37. Welberg, L. A lingering smell? / L. Welberg // Nature Reviews Neuroscience. – 2013, Dec 20. – Vol. 15, № 1. doi:10.1038/nrn3660.
38. Welcome, M.O. Chapter 3: Basal Ganglia and the Error Monitoring and Processing System: How Alcohol Modulates the Error Monitoring and Processing Capacity of the Basal Ganglia. / M.O. Welcome, V.A. Pereverzev // In: Basal Ganglia - An Integrative View, F.A. Barrios, C. Bauer, Eds. – Croatia ; InTech, 2013, January 02. – P. 65-86.
39. Zakhari, S. Alcohol Metabolism and Epigenetics Changes / S. Zakhari // Alcohol Research: Current Reviews. – 2013. – Vol. 35, № 1. – P. 6-16.
- Dependence / I. Ponomarev [et al.] // The Journal of Neuroscience. – 2012. – Vol. 32, № 5. – P. 1884-1897.
60. Ridderinkhof, K.R. Alcohol Consumption Impairs Detection of Performance Errors in Medial Prefrontal Cortex / K.R. Ridderinkhof [et al.] // Science. – 2002. – Vol. 298, № 5601. – P. 2209-2211.
61. Rodenas-Ruano, A. REST-dependent epigenetic remodeling promotes the developmental switch in synaptic NMDA receptors / A. Rodenas-Ruano [et al.] // Nature Neuroscience. – 2012. – Vol. 15. – P. 1382-1390.
62. Schweizer, T.A. Fast, but error-prone, responses during acute alcohol intoxication: effects of stimulus-response mapping complexity / T.A. Schweizer [et al.] // Alcohol Clin Exp Res. – 2004. – Vol. 28, № 4. – P. 643-649.
63. Seaquist, E.R. American Diabetes Association Research Symposium: Diabetes and the Brain / E.R. Seaquist, D.F. Lattemann, R.A. Dixon // Diabetes. – 2012. – Vol. 61. – P. 3056-3062.
64. Shukla, S.D. Epigenetic effects of ethanol on liver and gastrointestinal injury / S.D. Shukla [et al.] // World J Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12, № 33. – P. 5265-5271.
65. Siebel, A.L. Glycemic memory associated epigenetic changes / A.L. Siebel, A.Z. Fernandez, A. El-Osta // Biochemical Pharmacology. – 2010. – Vol. 80. – P. 1853-1859.
66. Sun, J. Factors associated with skipping breakfast among Inner Mongolia Medical students in China / J. Sun [et al.] // BMC Public Health. – 2013. – Vol. 13, № 42. – P. 1-8.
67. Targosz-Korecka, M. Stiffness memory of EA.hy926 endothelial cells in response to chronic hyperglycemia / M. Targosz-Korecka [et al.] // Cardiovasc Diabetol. – 2013. – Vol. 12, № 96. doi: 10.1186/1475-2840-12-96.
68. Vallés, S. Ethanol exposure affects glial fibrillary acidic protein gene expression and transcription during rat brain development / S. Vallés [et al.] // J Neurochem. – 1997. – Vol. 69, № 6. – P. 2484-2493.
69. Warren, R.E. Hypoglycaemia and cognitive function / R.E. Warren, B.M. Frier // Diabetes Obes Metab. – 2005. – Vol. 7, № 5. – P. 493-503.
70. Welberg, L. A lingering smell? / L. Welberg // Nature Reviews Neuroscience. – 2013, Dec 20. – Vol. 15, № 1. doi:10.1038/nrn3660.
71. Welcome, M.O. Chapter 3: Basal Ganglia and the Error Monitoring and Processing System: How Alcohol Modulates the Error Monitoring and Processing Capacity of the Basal Ganglia. / M.O. Welcome, V.A. Pereverzev // In: Basal Ganglia - An Integrative View, F.A. Barrios, C. Bauer, Eds. – Croatia ; InTech, 2013, January 02. – P. 65-86.
72. Zakhari, S. Alcohol Metabolism and Epigenetics Changes / S. Zakhari // Alcohol Research: Current Reviews. – 2013. – Vol. 35, № 1. – P. 6-16.

ABOUT THE ROLE OF HYPOGLYCAEMIA AND EPIGENETIC EFFECT OF ETHANOL IN REGULATION OF COGNITIVE FUNCTIONS OF A SOBER MAN

Pereverzev V.A.

Educational Institution «Belarusian State Medical University», Minsk, Belarus

The paper deals with the evidence of the importance of functional relative hypoglycaemia induced by long-term mental overstrain and epigenetic effect of ethanol in regulation of cognitive functions and disturbed functioning of the system of error monitoring and processing in a sober man. The study was performed by means of experimental methods (biochemical and psychophysiological) and the analysis of research data taken from databases "Scopus" and "Pubmed" about the regulation of cognitive functions and the work of the system of error monitoring and processing by ethanol due to its influence on glucose metabolism and the stage of glycaemia as well as on cell epigenome. The evidences of the importance of hypoglycaemia and epigenetic effect of ethanol in the regulation of cognitive functions and the system of error monitoring and processing in a sober man are presented in the paper based on the proper study and the analysis of scientific data from 1940 till 2013. They allowed advancing hypothesis about the long-term regulation of cognitive functions and the system of error monitoring and processing in a sober man by ethanol due to its influence on epigenetic profile of nerve cells and their "glycaemic" memory.

Key words: cognitive functions, system of error monitoring and processing, ethanol, epigenetic effect, glycaemia.