

9. Dastur D. K., Santhadevi N., Quadros E. N. The B-vitamins in malnutrition with-alcoholism. A model of intervitamin relationships // Brit. J. Nutr.—1976.—36, N 2.— P. 143—153.
10. Hell D., Six P. Vitamin B₁, B₂ and B₆ status in chronic alcoholics // Nutr. Metab.—1977.— N 21 / suppl. 13.— P. 134—135.
11. Hell D., Six P. Thiamine, riboflavin and pyridoxine supply in chronic alcoholism // Deutsch. Med. Wochenschr.—1977.— N. 102.— P. 962—966.
12. Hoymra A. M. Alcohol and thiamine metabolism // Alcoholism.—1983.—7, N 1.— P. 11—14.
13. Jakabe Machi, Isokaua Ioshinori. Participation of thiamine in hepatic microsomal ethanol oxidizing system // Int. J. Vitam. and Nutr. Res.—1982.—52, N 3.— P. 260—265.
14. Louri O., Rosenbrogh N., Fara A. Protein measurement with the Folin phenol reagent // S. Biol. Chem.—1951.— N. 193.— P. 265—270.
15. Normann P. T., Ripel A., Morland I. Kinetic parameters of toluene inhibition of alcohol dehydrogenase // Pharmacol. and Toxicol.—1987.—61, N 1.— P. 49.
16. Sekhar V., Chandia, Plapp Bryce V. Mechanism of binding of horse liver alcohol dehydrogenase and nicotinamide adenine dinucleotide // Biochemistry.—1988.—27, N 14.— P. 5082—5088.
17. Wood B., Breen K. T., Penengton D. Tiamine status in alcoholism // Austr. N. S. T. Med.—1977.— N 7.— P. 445—454.

Одес. ун-т им. И. И. Мечникова
М-ва высш. и сред. спец. образования УССР

Материал поступил
в редакцию 20.03.90

УДК 616.89—008.441.3—092.9—008.9

Г. Х. Божко, Т. П. Бойко, П. В. Волошин

Катехоламины тканей и крови крыс при действии ацетальдегида и этанола

Современное изучение функций организма в условиях интоксикации этанолом характеризуется возросшим интересом к исследованию действия продуктов его окисления. Получены новые данные, подтверждающие важную роль ацетальдегида (АЦА) в патогенезе алкогольной болезни [7]. АЦА может принимать участие в механизмах алкогольной мотивации, привыкания, зависимости. Поведенческие эффекты этанола и механизмы самовведения АЦА в большой мере обусловлены подкрепляющими свойствами АЦА [6]. Значительное место в изучении интоксикации этанолом занимает выяснение нарушений обмена катехоламинов (КА) [5].

Цель нашей работы заключалась в исследовании концентрации норадреналина (НА) и адреналина (АД) в тканях и крови животных при изолированном влиянии АЦА и на фоне острой и хронической алкоголизации.

Методика

В опытах использовали 86 беспородных крыс-самцов массой 250—300 г. Одна из групп животных за 1 ч до начала исследования получала этанол (3 г/кг) в виде 25%-ного раствора внутривентриально. Часть экспериментов выполнена на модели острой алкоголизации (0,5 ч действия этанола) и в хроническом эксперименте, когда животные подвергались алкоголизации возрастающими дозами этанола в течение 1 мес. Первые 10 сут крысы получали по 4 г/кг этанола в составе рациона; далее, в течение 10 сут — 6 г/кг. В последующие 10 сут этанол вводили по 3 г/кг в виде 25%-ного раствора внутривентриально. После длительной алкоголизации КА исследовали, как правило, на следующие сутки после отмены этанола, у части крыс — через 48 ч. В отдельной постановке

© Г. Х. БОЖКО, Т. П. БОЙКО, П. В. ВОЛОШИН, 1991.

экспериментов изучали эффект острой этанольной интоксикации на фоне хронического его введения. В этом случае животные после длительной алкоголизации получали дополнительную инъекцию этанола и через 1 ч их брали в эксперимент.

АЦА (1%-ный раствор) вводили внутривенно (20 мг/кг) за 20 мин до начала исследования трем группам животных: интактным, предварительно подвергавшимся однократному и длительному (1 мес) воздействию этанолом. В контрольных экспериментах этанол заменяли физиологическим раствором.

Ткани после извлечения освобождали от крупных сосудов и гомогенизировали в 5-кратном объеме 0,5 моль/л HClO_4 . Плазму крови получали центрифугированием. КА определяли триоксииндоловым флюорометрическим методом [2]. АД и НА сорбировали на гидроокиси алюминия (рН 8,5) с последующей элюцией серной кислотой (рН 2,6). Дифференциальное окисление КА и неспецифических флюоресцирующих продуктов проводили в ступенчатом градиенте рН (2,6—6,4).

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с использованием критерия t Стьюдента [3].

Результаты и их обсуждение

Результаты, представленные в таблице, свидетельствуют о том, что после введения животным АЦА происходит уменьшение по сравнению с контролем концентрации НА в гипоталамусе и стволе мозга. Чрезвычайно сильный эффект АЦА отмечается в надпочечниках. Концентрация НА в хромоаффинных клетках этого органа выше, чем других исследованных органов. Однако в надпочечниках после действия АЦА не уда-

Влияние ацетальдегида (АЦА) на концентрацию катехоламинов ($\bar{x} \pm Sx$) в тканях исследуемых органов и сыворотке крови при его отдельном введении, а также на фоне однократного (через 1 ч) и многократного (через 24 ч) введения этанола

Схема эксперимента	Концентрация катехоламинов					
	в 1 г сырой ткани, $\times 10^{-2}$ мкг/г				в целом надпочечнике, мкг/г	в плазме крови, $\times 10^{-2} \times$ нг/мл
	гипоталамуса	ствола мозга	больших полушарий	сердца		
Норадреналин						
Однократное введение этанола						
Контроль	95 $\pm$ 6,0	23,0 $\pm$ 1,6	29 $\pm$ 1,4	61 $\pm$ 4,0	291 $\pm$ 35	208 $\pm$ 25
АЦА	71 $\pm$ 4,4*	18 $\pm$ 0,8*	26 $\pm$ 1,9	63 $\pm$ 13	—	189 $\pm$ 70
Этанол	74 $\pm$ 3,0*	23 $\pm$ 1,6	33 $\pm$ 1,6	46 $\pm$ 3,2*	301 $\pm$ 42	208 $\pm$ 90
Этанол и АЦА	85 $\pm$ 6,0	25 $\pm$ 2,0	35 $\pm$ 1,5*	43 $\pm$ 4,9*	264 $\pm$ 57	—
Многократное введение этанола						
Этанол	97 $\pm$ 6,6	26 $\pm$ 1,7	30 $\pm$ 1,3	44 $\pm$ 3,8*	254 $\pm$ 69	104 $\pm$ 21*
Этанол и АЦА	114 $\pm$ 23	20 $\pm$ 1,3	28 $\pm$ 1,0	48 $\pm$ 6,7	106 $\pm$ 47*	238 $\pm$ 65
Адреналин						
Однократное введение этанола						
Контроль	7,0 $\pm$ 1,5	2,4 $\pm$ 0,4	2,4 $\pm$ 0,4	6,3 $\pm$ 0,8	3130 $\pm$ 161	459 $\pm$ 19
АЦА	22,0 $\pm$ 1,7*	4,0 $\pm$ 0,2*	3,0 $\pm$ 0,6	8,0 $\pm$ 0,4	4340 $\pm$ 233*	487 $\pm$ 13
Этанол	11,0 $\pm$ 1,8	2,5 $\pm$ 0,4	2,5 $\pm$ 0,4	4,0 $\pm$ 0,3*	2890 $\pm$ 213	545 $\pm$ 21*
Этанол и АЦА	15,0 $\pm$ 2,0*	2,5 $\pm$ 0,2	2,0 $\pm$ 0,3	7,0 $\pm$ 0,8	3920 $\pm$ 260*	—
Многократное введение этанола						
Этанол	10,0 $\pm$ 2,6	4,3 $\pm$ 0,7	2,7 $\pm$ 0,3	6,0 $\pm$ 0,8	3708 $\pm$ 131*	640 $\pm$ 68*
Этанол и АЦА	11,0 $\pm$ 3,0	4,0 $\pm$ 0,8	4,0 $\pm$ 0,8	6,0 $\pm$ 1,0	3878 $\pm$ 133*	494 $\pm$ 91

Примечания: продолжительность воздействия АЦА составляет 20 мин; число опытов в контрольной группе составляет 15, в группе при введении АЦА — 6, в группе при введении этанола — 16, в группе при введении этанола и АЦА — 10; звездочка при значении указывает на статистически значимое по сравнению с контролем изменение.

лось в предел. Направленнос рах под влиян нию концентр гипоталамусе. наркотическое времени со с ния и явления

Острое де НА в гипотала в зависимости постановки эк ле введения э выше исходно цу) она снижа нуте концентр чем в контроле центрация АД

При введе чается увеличе в сердце (см. в сердце восс лированный э контролем кон лицу).

На основа заключения. В в отличие от ществ приводи дается увелич с этанолом дей ное число НА. наблюдаются в результате в ределаются он

В надпочеч изменения кон изолированном полученных ре концентрации А том АЦА.

Известно, хроническом в АЦА [4]. Меж однократного и этанола и АЦА тически на одн ствии АЦА кон но, можно пре зависит преим дует отметить, изменяется по после однократ адренергически самостоятельны

Один из в наловой систем диссоциации [выступает в ка ному стрессу и

ции на фоне
длительной
и через 1 ч

мг/кг) за
интактным,
му (1 мес)
и заменяли

в и гомогене-
зации полу-
м флюоро-
ис алюми-
2,6). Диф-
фицирующих

полняли с

и т.н. ЭОД

и т.н. ЭОД

и т.н. ЭОД

и т.н. ЭОД

и т.н. ЭОД

и т.н. ЭОД

и т.н. ЭОД

и т.н. ЭОД

и т.н. ЭОД

и т.н. ЭОД

и т.н. ЭОД

и т.н. ЭОД

и т.н. ЭОД

и т.н. ЭОД

и т.н. ЭОД

и т.н. ЭОД

и т.н. ЭОД

и т.н. ЭОД

и т.н. ЭОД

и т.н. ЭОД

и т.н. ЭОД

и т.н. ЭОД

и т.н. ЭОД

и т.н. ЭОД

и т.н. ЭОД

и т.н. ЭОД

и т.н. ЭОД

и т.н. ЭОД

и т.н. ЭОД

и т.н. ЭОД

и т.н. ЭОД

и т.н. ЭОД

и т.н. ЭОД

и т.н. ЭОД

и т.н. ЭОД

лось в пределах чувствительности метода зарегистрировать наличие НА. Направленность изменений концентрации АД в исследованных структурах под влиянием АЦА была противоположной по отношению к изменению концентрации НА. Концентрация АД значительно увеличилась в гипоталамусе и надпочечниках. Обнаруженные изменения отражают наркотическое, седативное и снотворное действие АЦА и совпадают по времени со снижением двигательной активности крыс, седацией поведения и явлениями атаксии.

Острое действие этанола характеризуется снижением концентрации НА в гипоталамусе и сердце. Концентрация АД в сердце резко меняется в зависимости от временного параметра. Результаты дополнительной постановки экспериментов свидетельствуют о том, что через 30 мин после введения этанола она составляла $10,9 \text{ мкг/г} \pm 1,4 \text{ мкг/г}$, т. е. на 75 % выше исходного значения ($P < 0,05$). Однако к 60-й минуте (см. таблицу) она снижалась по сравнению с контрольной. В крови уже к 30-й минуте концентрация АД составляла $593 \text{ нг/г} \pm 32 \text{ нг/г}$, т. е. была выше, чем в контроле ($P < 0,05$). Через 60 мин после начала исследования концентрация АД в крови, как видно из таблицы, оставалась повышенной.

При введении АЦА на фоне однократного введения этанола отмечается увеличение концентрации НА в полушариях мозга и уменьшение в сердце (см. таблицу). В этих условиях эксперимента концентрация АД в сердце восстанавливалась после снижения, характеризовавшего изолированный эффект этанола. Наблюдалось возрастание по сравнению с контролем концентрации АД в гипоталамусе и надпочечниках (см. таблицу).

На основании рассмотренных результатов можно сделать такие заключения. В полушариях мозга совместное действие этанола и АЦА в отличие от изолированного влияния каждого из этих токсических веществ приводит к повышению концентрации НА. Вместе с тем наблюдается увеличение концентрации АД при изолированном и в сочетании с этанолом действии АЦА в гипоталамусе, где располагается значительное число НА-эргических нейронов. Поскольку описанные эффекты не наблюдаются при изолированном действии этанола и воспроизводятся в результате введения продукта его окисления, надо полагать, что определяются они преимущественно влиянием АЦА.

В надпочечниках при однократном введении этанола не происходят изменения концентрации АД. Вместе с тем ее значение возрастает при изолированном и в сочетании с этанолом действии АЦА. На основании полученных результатов можно судить, что в надпочечниках увеличение концентрации АД при комплексном действии также обусловлено эффектом АЦА.

Известно, что одним из ведущих факторов поражения сердца при хроническом воздействии этанолом является накопление в организме АЦА [4]. Между тем сравнение концентрации НА в сердце в случае однократного изолированного действия этанола и совместного введения этанола и АЦА показывает, что она в этих условиях уменьшается практически на одно и то же значение (25—30 %). При изолированном действии АЦА концентрация НА в этой ткани не изменяется. Следовательно, можно предположить, что изменение концентрации НА в сердце зависит преимущественно от непосредственного влияния этанола. Следует отметить, что концентрация АД в сердце при действии АЦА не изменяется по сравнению с контролем, однако становится выше, чем после однократного введения этанола. Таким образом, в этом богатом адренергическими структурами эффекторном органе нельзя исключить самостоятельную патогенную роль острого действия этанола и АЦА.

Один из важных механизмов регуляторной функции симпатoadrenalной системы характеризуется эффектом гормонально-медиаторной диссоциации [1]. Полученные результаты свидетельствуют, что АЦА выступает в качестве индуктора этого механизма подобно эмоциональному стрессу и фармакологическим воздействиям, которые связаны с ис-

сло опытов
руппе при
та при зна-
ние.

г. 37 № 1

тошением регуляторных ресурсов центральной нервной системы, направленных на стимулирование высвобождения или угнетения синтеза НА. Гормонально-медиаторная диссоциация при введении животным АЦА выражается в том, что уменьшение концентрации НА в гипоталамусе сопряжено с увеличением концентрации АД в надпочечниках; концентрация НА в гипоталамусе, стволе мозга и надпочечниках уменьшается, концентрация АД, напротив, увеличивается. Острое действие этанола не вызывает таких эффектов и препятствует их проявлению при совместном введении АЦА и этанола.

Как видно из таблицы, хроническое действие этанола приводит к уменьшению концентрации КА в сердце. Концентрация НА в этих условиях также снижается в плазме крови; концентрация АД, напротив, увеличивается в надпочечниках и крови. АЦА на фоне длительного введения этанола вызывает уменьшение концентрации НА в надпочечниках. Концентрация АД при этом возрастает. Сравнение эффектов изолированного и совместного введения этанола и АЦА позволяет судить о том, что изменение концентрации НА в надпочечниках обусловлено действием АЦА. Трактовка таких изменений содержания АД в этой ткани затруднена, поскольку концентрация АД увеличивается при изолированном и совместном действии исследуемых факторов.

Следует отметить, что в условиях длительной алкоголизации наблюдались изменения периферических катехоламиновых механизмов, наиболее выраженные через 48 ч и после отмены этанола. Например, в надпочечниках содержание АД возросло на 22 и 44 % по сравнению с контролем через 24 и 48 ч после отмены этанола соответственно. При остром действии этанола на фоне хронической алкоголизации характер изменений содержания КА сохранялся, но их выраженность была меньше, чем после хронической интоксикации (результаты не представлены), т. е. отмечается нормализующее действие однократной инъекции этанола в отношении нарушений катехоламиновой системы, вызываемой хронической алкоголизацией.

Обращает на себя внимание устойчивый эффект АЦА, который заключается в увеличении концентрации АД в надпочечниках как при изолированном его действии, так и на фоне однократного и длительного введения этанола. Существенно, что ни в одном из вариантов эксперимента это не сопровождается повышением АД в крови. Следовательно, можно предположить тормозящую роль АЦА в высвобождении этого моноамина из хромаффинных гранул надпочечников и связанное с этим нарушение активирующей вегетативные функции влияния симпатoadреналовой системы.

Выводы

1. В результате введения животным АЦА происходит противоположная направленность изменений концентрации АД и НА в мозгу и надпочечниках: концентрация НА понижается, АД — увеличивается.

2. Однократное введение этанола вызывает уменьшение концентрации НА в гипоталамусе и сердце. В ткани сердца при этом снижается также и концентрация АД. Однократное совместное действие этанола и АЦА приводит к уменьшению концентрации НА в сердце и повышению концентрации АД в гипоталамусе и надпочечниках.

3. В надпочечниках на фоне многократного (хронического) введения этанола действие АЦА приводило к уменьшению содержания НА и увеличению — АД.

G. Kh. Bozhko, T.
THE EFFECT OF
OF THE RAT TI

Acetaldehyde also
been studied for
ferent brain area
hyde is shown
which are non-sp
ministration of a
nals probably du
centration in the
that acetaldehyd
tion, thus alterin
gation support th
nic factors of et
concentration in

V. P. Protopopov
Ministry of Publ

СПИСОК ЛИТЕ

1. Бару А. М., I
зываемая бло
№ 6.— С. 972—
2. Бару А. М., I
ганизма от э
3. Котельников
186 с.
4. Нужный В. П.
душих фактор
логии и меди
5. Сытинский И.
систему.— М
6. Brian R., Ami
the role of ac
Amsterdam, 19
7. Lieber G. S.
N 3.— P. 241—

Харьков, науч-ис
неврологии и пс
им. В. П. Протоп
М-ва здравоохр.

УДК 612.015.6

В. В. Соколовская

Распреде в организ острой алко

Проблема вза
в организме и
витаминов, ка
развитие цело
этанола кров
ганизм живот
мина А [10] и

© В. В. СОКОЛОВ

Физиол. журн.,

THE EFFECT OF ETHANOL AND ACETALDEHYDE ON CATECHOLAMINES OF THE RAT TISSUES AND BLOOD

Acetaldehyde alone and in combination with acute and chronic ethanol intoxication has been studied for its effect on the concentration of epinephrine and norepinephrine in different brain areas, in the heart muscle, in adrenals and blood plasma of rats. Acetaldehyde is shown to enhance the epinephrine and norepinephrine levels in the brain areas which are non-specific for neuromediation of the mentioned catecholamines. The joint administration of acetaldehyde and ethanol increased the epinephrine concentration in adrenals probably due to the effect of acetaldehyde. On the contrary, the norepinephrine concentration in the heart decreased because of the action of ethanol. The authors' data show that acetaldehyde becomes an inductor of the mechanisms of hormone-mediator dissociation, thus altering the functions of vegetative-adrenal system. The results of the investigation support the hypothesis that acetaldehyde plays a significant role among pathogenic factors of ethanol intoxication, since it changes in a special way the catecholamine concentration in the brain and in peripheral tissues.

V. P. Protopopov Research Institute of Neurology and Psychiatry,
Ministry of Public Health of the Ukrainian SSR, Kharkov

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бару А. М., Расин М. С. Активация гипоталамо-адренкортикальной системы, вызываемая блокадой биосинтеза норадреналина // Физиол. журн. СССР.— 1974.— 60, № 6.— С. 972—977.
2. Бару А. М., Бойко Т. П. Экспериментальная модель формирования зависимости организма от этанола // Физиол. журн.— 1984.— 30, № 4.— С. 489—493.
3. Котельников Р. Б. Анализ результатов наблюдений.— М.: Энергоатомиздат, 1986.— 186 с.
4. Нужный В. П., Забирова И. Г., Абдрашитов А. Х., Успенский А. Е. Определение ведущих факторов в патогенезе алкогольного поражения сердца // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1989.— 107, № 2.— С. 150—152.
5. Сытинский И. А. Биохимические основы действия этанола на центральную нервную систему.— М.: Медицина.— 1980.— 215 с.
6. Brian R., Amit Z., Aragon C. Neurobiological correlates of ethanol self-administration: the role of acetaldehyde // Res. Adv. New Psychopharmacol. Treatment Alcoholism.— Amsterdam, 1985.— P. 45—63.
7. Lieber G. S. Metabolic effects of acetaldehyde // Biochem. Soc. Trans.— 1988.— 16, N 3.— P. 241—247.

Харьков, науч.-исслед. ин-т
неврологии и психиатрии
им. В. П. Протопопова
М-ва здравоохран. СССР

Материал поступил
в редакцию 20.02.90

УДК 612.015.6

В. В. Соколовская, А. Я. Розанов, С. А. Петров

Распределение и обновляемость рибофлавина
в организме белых мышей в условиях
острой алкогольной интоксикации

Проблема взаимодействия алкоголя с витаминами и их метаболитами в организме исследована недостаточно. С одной стороны, введение таких витаминов, как аскорбиновая кислота [9] и тиамин [3] предотвращает развитие целого ряда метаболических нарушений и ускоряет клиренс этанола крови. С другой стороны, хроническое введение алкоголя в организм животных приводит к снижению содержания эндогенных витаминов А [10] и тиамина [3] прежде всего в печени и, частично, в других

© В. В. СОКОЛОВСКАЯ, А. Я. РОЗАНОВ, С. А. ПЕТРОВ, 1991.