

Роль ацетальдегида в патогенетических механизмах развития хронического алкоголизма

У дослідях на лабораторних щурах встановлено, що систематичне введення ацетальдегіду (відразу до вживання алкоголю) викликає алкогольну залежність. В іншій серії дослідів виявлено, що у тварин із експериментальним алкоголізмом, яким вводився медихронал, що зв'язує ацетальдегід, спостерігається зниження та усунення алкогольної залежності. У праці показана зміна вмісту в крові етанолу ацетальдегіду, активності алкогольметаболізуючих ферментів, а також у крові та мозкових структурах (гіпоталамусі, середньому мозку та новій корі) біогенних амінів (катехоламінів та серотоніну) у процесі формування алкогольної залежності та усунення її медихроналом.

Введение

Основным метаболитом, образующимся в организме в результате обменных реакций этанола (Э), является ацетальдегид (АцА). При систематическом поступлении в организм экзогенного Э происходит накопление АцА, который в высоких концентрациях обладает выраженным токсическим действием (в 30-50 раз большим, чем Э) и вызывает нарушение обменных реакций в тканях печени, мозга и других органов, функциональной активности некоторых метаболитических систем, изменяет обмен биогенных аминов и ингибирует активность многих ферментов [6, 8, 10, 13, 14, 18—20, 23].

Учитывая не только токсический, но и наркотический эффекты большой концентрации АцА в крови и тканях больных хроническим алкоголизмом, ряд авторов [8, 10, 17, 18] высказывают предположение о возможной роли АцА в формировании алкогольной зависимости и развитии хронического алкоголизма.

Чтобы выяснить это необходимо, на наш взгляд, провести исследования в следующих двух направлениях: в направлении изучения возможности возникновения алкогольной зависимости у животных при систематическом введении им АцА, и в направлении изучения изменений выраженности алкогольной зависимости при введении медихронала, связывающего ацетальдегид [3, 4].

Методика

Опыты проведены на белых беспородных крысах-самцах возрастом 8—12 мес, массой 180—250 г, которые содержались в индивидуальных клетках, но в одинаковых условиях пребывания (пищевой рацион, освещенность, температура окружающей среды и т.п.). Животных тестировали на их склонность к употреблению алкоголя по методике [2]. Животные, потреблявшие Э, составили первую группу (ПЭ), животные, полностью отвергавшие Э, составили вторую группу (ОЭ). В опытах были использованы 392 животных. Животным внутрибрюшинно вводили АцА (12,5; 25,0 и 50,0 мк/кг) в физиологическом растворе в объеме 1 мл на 100 г массы тела в течении трех курсов по 5 сут каждый и 3 сут перерывами между ними.

Выраженность влечения к алкоголю у животных определяли по среднесуточному потреблению ими 15 %-ного раствора этилового спирта в расчете на единицу массы тела животного в условиях свободного доступа к этанолу и воде. В контрольных исследованиях вместо АцА внутривентриально вводили физиологический раствор в том же объеме жидкости. Медихронал (0,6 г/кг массы тела) вводили животным в физиологическом растворе в объеме 1 мл/100 г массы тела в виде трех курсов по 7 сут и 1 сут перерыва между ними. В качестве контроля группе животных вместо медихронала вводили физиологический раствор в том же объеме (1 мл на 100 г). После отмены препарата и физиологического раствора животные находились в условиях свободного доступа к раствору этилового спирта и воды в течение 2 недель.

У экспериментальных животных определяли среднесуточное потребление раствора этилового спирта, содержание в крови Э и АцА, активность алкогольметаболизирующих ферментов — алкогольдегидрогеназы (АДГ) и альдегиддегидрогеназы (АлДГ), содержание биогенных аминов — катехоламинов (КА) и серотонина (5-окситриптамина — 5-ОТ) в крови и тканях структур мозга (гипоталамусе, среднем мозге и новой коре). Массовую долю (%) Э и АцА в крови определяли с помощью газового хроматографа типа «Хром-5», активность АДГ по методу Skursky и соавт. [21], АлДГ — как описано нами ранее [18], содержание 5-ОТ — флуорометрическим нингидриновым методом [23], адреналина (А) и норадреналина (НА) — флуорометрическим методом Матлиной [11]. Результаты исследований обрабатывали методом вариационной статистики [12].

Результаты и их обсуждение

В первой серии опытов установлено, что относительное число крыс с генетически обусловленной выраженной склонностью к потреблению Э составляет около 30 % числа всей популяции (ПЭ), а с неприятием спирта (ОЭ) — 40 %. У остальных животных склонность к алкоголю была умеренно выраженной. Результаты этих исследований соответствуют данным имеющимся в литературе [2].

В результате исследований, проведенных во второй серии опытов установлено (табл. 1), что у крыс ПЭ малые дозы АцА (12,5 мг/кг) существенных изменений не вызывают. Таблица 1. Влияние курсового введения ацетальдегида (АцА) на потребление этанола (Э) крысами с разным отношением их к алкоголю ($M \pm m$), $n=90$

Схема опыта	Значение среднесуточной концентрации Э в крови животных, г/кг			
	исходное	после 1-го курса введения	после 2-го курса введения	после 3-го курса введения
Введение раствора АцА животным с выраженной склонностью к Э (ПЭ)				
по 12,5 мг/кг	6,5 $\pm$ 1,01	5,6 $\pm$ 0,47	7,9 $\pm$ 2,91	7,6 $\pm$ 0,90
по 25,0 мг/кг	9,7 $\pm$ 0,55	4,1 $\pm$ 0,51*	3,1 $\pm$ 0,34*	3,2 $\pm$ 0,42*
по 50,0 мг/кг	8,2 $\pm$ 0,94	4,8 $\pm$ 0,35*	2,9 $\pm$ 0,56*	3,5 $\pm$ 0,27*
животным с выраженным неприятием к Э (ОЭ)				
по 12,5 мг/кг	1,60 $\pm$ 1,01	1,9 $\pm$ 0,16	3,7 $\pm$ 0,56*	3,9 $\pm$ 0,87*
по 25,0 мг/кг	1,2 $\pm$ 0,16	4,6 $\pm$ 0,70*	4,4 $\pm$ 0,53*	3,2 $\pm$ 0,42*
по 50,0 мг/кг	2,0 $\pm$ 0,18	1,3 $\pm$ 0,12*	2,8 $\pm$ 0,87	2,9 $\pm$ 0,62*

*Здесь и в табл. 2—4 $P < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем потребления Э в сутки.

изменений выраженности влечения к Э, судя по среднесуточному его потреблению, не вызывают. Средние (25,0 мг/кг) и большие (50 мг/кг) дозы АцА вызывают аверсивную реакцию на алкоголь: среднесуточное его потребление снижается в 2,5—3 раза. Иные результаты, как следует из табл. 1, получены в опытах на крысах ОЭ. Небольшая доза АцА способствует после второго курса его введения статистически достоверному повышению потребления алкоголя. После третьего курса потребление Э еще больше повышается. Средняя доза АцА вызывает увеличение объема потребляемого Э в сутки в 4 раза. Большая доза — вызывает менее выраженное увеличение потребления Э после второго-третьего курса введения экзогенного АцА. В контрольных исследованиях на 32 животных с введением физиологического раствора в том же объеме животным ПЭ и ОЭ среднесуточное потребление раствора Э не изменялось. Установлено, что при систематическом введении АцА крысам, полностью отвергавшим Э, происходит значительное повышение активности АДГ и особенно, АлДГ. Так, при ежедневной внутрибрюшинной инъекции (12,5 мг/кг) АцА в течение 15 сут происходит статистически достоверное повышение активности АДГ до $(0,200 \pm 0,013)$ нмоль·мин⁻¹·мг⁻¹ и АлДГ до $(1,38 \pm 0,12)$ нмоль·мин⁻¹·мг⁻¹ при норме $0,103 \pm 0,011$ и $0,55 \pm 0,014$ соответственно. Повышение содержания АцА в организме существенно влияет на функциональную активность катехоламиновой и серотониновой систем. Как следует из табл. 2, постоянная

Таблица 2. Влияние хронического (в течение 15 сут) внутрибрюшинного введения крысам с выраженным неприятием к алкоголю (ОЭ) ацетальдегида АцА (12,5 мг/кг) на содержание биогенных аминов в крови и тканях структур головного мозга

Биогенный амин	Животные (n-46), которым вводили физиологический раствор (контроль)	Животные (n-46), которым вводили АцА
Адреналин		
в крови, мкг/л	$1,207 \pm 0,125$	$2,202 \pm 0,195^*$
в гипоталамусе, мкг/г	—	—
в среднем мозгу, мкг/г	—	—
в коре головного мозга, мкг/г	—	—
Норадреналин		
в крови, мкг/л	$3,40 \pm 0,143$	$1,351 \pm 0,128^*$
в гипоталамусе, мкг/г	$0,581 \pm 0,023$	$0,203 \pm 0,042$
в среднем мозгу, мкг/г	$0,060 \pm 0,001$	$0,020 \pm 0,015^*$
в коре головного мозга, мкг/кг	$0,034 \pm 0,001$	$0,040 \pm 0,001$
5-кситриптонин		
в крови, мкг/л	$0,030 \pm 0,001$	$0,066 \pm 0,003^*$
в гипоталамусе, мкг/г	$2,001 \pm 0,123$	$3,071 \pm 0,127$
в среднем мозгу, мкг/г	$0,557 \pm 0,038$	$1,177 \pm 0,248$
в коре головного мозга, мкг/мл	$0,450 \pm 0,029$	$0,400 \pm 0,028$

альдегидизация животных ОЭ в дозе 12,5 мг/кг вызывает значительное повышение содержания в крови А и 5-ОТ и значительное уменьшение (в 2 раза) содержания в крови НА. Следует отметить сходные изменения содержания биогенных аминов в отдельных структурах головного мозга крыс: почти в 3 раза снижается содержание НА в тканях гипоталамуса и в меньшей мере (в 2 раза) — в тканях среднего мозга. Наиболее выражено повышение содержания 5-ОТ в тканях среднего мозга и в меньшей мере — в тканях гипоталамуса.

Следовательно, повышение содержания АцА в связи с систематическим введением его в организм животных вызывает формирование алкогольной зависимости, т.е. превращение крыс-абстинентов в крыс-алкоголиков. Характерным также является повышение активности алкогольметаболизирующей ферментной системы и содержания в крови и тканях мозга 5-ОТ. Содержание НА в крови и структурах мозга в значительной мере снижается.

Третья серия опытов была посвящена изучению влияния медихронала на алкогольную зависимость у животных ПЭ, возникшую в результате хронического употребления 15 %-ного раствора Э в течение 3 мес. В период максимальной алкогольной зависимости, определяемой у животных, производили связывание АцА с помощью систематического введения медихронала. Установлено, что несмотря на свободный доступ крыс к раствору Э под влиянием систематического введения медихронала среднесуточное потребление Э на 2-й и 3-й неделе значительно снижается (табл. 3). После прекращения

Таблица 3. Влияние курсового введения медихронала на среднесуточное потребление Э (г/кг массы) крысам с экспериментальной моделью алкоглизма

Схема опыта	Значение среднесуточной концентрации в крови животных в разные сроки введения препарата					
	Исходные данные	Продолжительность введения медихронала			После отмены медихронала и физиологического раствора	
		через 1 нед	через 2 нед	через 3 нед	через 1 нед	через 2 нед
Животные (n=85), которым вводили физиологический раствор (контроль)	7,30±0,23	7,20±0,23	5,40±0,24	4,00±0,19	2,00±0,26*	1,00±0,20*
Животные (n=85), которым вводили медихронал (0,6 г/кг)	7,20±0,32	7,40±0,14	8,10±0,32	7,90±0,12	7,80±0,15	8,40±0,20

введения препарата потребление спирта крысами продолжает снижаться. В то же время в контрольной группе животных среднесуточное потребление Э не изменяется. У животных с экспериментальной моделью хронического алкоголизма содержание в крови Э повышается до $1,45 \pm 0,028 \%$, а АцА — до $0,038 \pm 0,004 \%$ (при норме $1,03 \pm 0,01$ и $0,01 \pm 0,003$ соответственно). Активность АДГ возрастает до $(0,150 \pm 0,018)$ нмоль·мин⁻¹·мг⁻¹, а АлДГ, наоборот, несколько снижается — до $(0,460 \pm 0,028)$ нмоль·мин⁻¹·мг⁻¹, (при норме $0,103 \pm 0,011$ и $0,55 \pm 0,14$ соответственно). Содержание КА (особенно А) в крови значительно увеличивается (табл. 4), а в мозговых структурах — наоборот, снижается (например, НА в 2—3 раза). Под влиянием регулярного поступления медихронала в организм животных с экспериментальной моделью хронического алкоголизма происходит снижение содержания в крови Э и АцА (до $0,35 \pm 0,11 \%$ и $0,016 \pm 0,003 \%$ соответственно), а также нормализация активности АДГ и АлДГ (до $0,098$ нмоль·мин⁻¹·мг⁻¹ $\pm 0,015$ нмоль·мин⁻¹·мг⁻¹, и $0,56$ нмоль·мин⁻¹·мг⁻¹ $\pm 0,012$ нмоль·мин⁻¹·мг⁻¹ соответственно). Содержание А и НА в крови и НА и 5-ОТ в мозговых структурах, в частности в новой коре, гипоталамусе и среднем мозге полностью нормализуется.

Следовательно, нормализация под влиянием медихронала метаболических процессов свидетельствует о решающей роли АцА в патогенезе указанных выше нарушений. Связывая АцА и тем самым снижая его содержа-

Таблица 4. Влияние медихронала на содержание биогенных аминов в крови и тканях у крыс с алкогольной зависимостью (n=130)

Биогенный амин	Концентрация биогенных аминов при алкогольной зависимости		
	До введения физиологичес- кого раствора и медихронала	После отмены физиологичес- кого раствора (контроль)	После отмены медихронала (опыт)
Адреналин в крови, мкг/л	6,47±0,90	6,90±0,800	1,32±0,120***
Норадреналин в крови, мкг/л	2,616±0,140	2,00±0,13	1,650±0,218*
в гипоталамусе, мкг/л	0,190±0,095	0,182±0,035	0,355±0,021***
в среднем мозгу, мкг/л	0,018±0,001	0,017±0,001	0,057±0,002***
в новой коре головного мозга, мкг/г	0,009±0,0001	0,008±0,0001	0,031±0,005***
5-окситриптамиин в крови, мкг/мл	0,060±0,003	0,062±0,003	0,050±0,001
в гипоталамусе, мкг/г	4,230±0,345	4,350±0,280	2,80±0,240**
в среднем мозгу, мкг/г	1,200±0,085	1,350±0,062	0,980±0,034
в новой коре головного мозга, мкг/г	0,500±0,031	0,580±0,042	0,450±0,021

ние в крови, препарат в то же время в условиях высокой активности алкогольметаболизирующей ферментной системы способствует значительному уменьшению содержания Э, т.е. медихронал оказывает на организм дезинтоксикационное воздействие. Под влиянием препарата происходит также усиление синтеза НА и нормализация содержания 5-ОТ в крови и мозговых структурах. Иначе говоря, медихронал, связывая АцА, способствует восстановлению функциональной активности катехоламиновой и серотониновой систем. Таким образом, результаты проведенных исследований указывают на существенную роль АцА и продуктов его дальнейшего превращения в формировании и развитии зависимости организма от алкоголя. Систематическое введение крысам-абстинентам АцА в определенной дозе способствует возникновению алкогольной зависимости. Связывание АцА у крыс-алкоголиков вызывает ее снижение и исчезновение. Причем АцА способствует формированию и развитию алкогольной зависимости лишь при определенной индивидуальной его концентрации в крови, которая обуславливается активностью алкогольметаболизирующей ферментной системы у каждого животного. Следовательно, определенное повышение содержания АцА при хронической алкогольной интоксикации, очевидно, является важным патогенетическим фактором, лежащим в основе возникновения и развития алкогольной мотивации. Следует полагать, что хроническое поступление в организм алкоголя нарушает существующее в норме динамическое равновесие между эндогенным Э и его основным метаболитом АцА в сторону накопления последнего [5, 9, 17]. В связи с этим происходит своеобразная тренировка метаболизирующей Э ферментной системы. Индуктивное повышение активности АДГ ведет к усилению продукции АцА. Этот процесс усугубляется в связи с быстро нарастающим угнетением активности метаболизирующего АцА фермента АДГ [15, 16]. Повышенная продукция эндогенного АцА является, по-видимому, причиной, обуславливающей потребление экзогенного Э с целью выравнивания равновесия между Э и АцА в организме. Не исключены и другие возможные механизмы участия АцА

в формировании алкогольной зависимости. В частности, весьма существенной следует считать роль нарушений функции катехоламинерной системы, прежде всего изменения под влиянием Э и особенно АцА обмена дофамина (ДА) и НА. Увеличение содержания АцА и КА в организме является условием для образования морфиноподобных алкалоидов и развитие под их влиянием межцентральных сдвигов, характерных для алкогольной мотивации [2, 16, 19, 20].

Таким образом, результаты проведенных исследований позволяют высказать предположение, что основным патогенетическим фактором, ведущим к сложной цепи обменных нарушений, которые лежат в основе формирования болезненной потребности в спиртных напитках, и к патологическим изменениям функций органов и систем организма при хроническом алкоголизме, является АцА, а также, вероятно, продукты его дальнейшего превращения, в частности продукты его конденсации с биогенными аминами.

V.N.Sinitsky, N.K.Kharchenko

SIGNIFICANCE OF ACETALDEHYDE IN PATHOGENIC MECHANISMS OF CHRONIC ALCOHOLISM DEVELOPMENT

Experiments on white rats were carried out to confirm an important role of acetaldehyde in pathogeny of alcoholism. It is evidenced by results of experiments when animals were given acetaldehyde and medichronal (a drug which combines acetaldehyde) and by data obtained in the course of studies of changes in the content of endogenic ethanol and acetaldehyde, activity of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase, concentration of biogenic amines (catecholamines and serotonin) in the blood and brain structures.

A.V.Palladin Institute of Biochemistry,
Academy of Sciences of Ukraine, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Анохина И.П., Козан Ю.М. Нарушения различных звеньев регуляции катехоламинерной нейромедиации при алкоголизме // *Вопр. наркологии*. — 1988. — № 3. — С. 3—12.
2. Буров Ю.В., Ведерникова Н.Н. Нейрохимия и фармакология алкоголизма. — М.: Медицина, 1985. — 239 с.
3. Гулий М.Ф., Силонова Н.В. О некоторых метаболических реакциях формиата в тканях животного организма // *Укр. биохим. журн.* — 1987. — 59, № 4. — С. 29—35.
4. Гулий М.Ф., Синицкий В.Н., Стогний Н.А. Способ лечения хронического алкоголизма (а.с. № 1591983 от 18 января 1988 г.). — М.: Госкомитет по изобрет. и открытиям, 15 мая 1990 г.
5. Гуртовенко В.М. Алкогольдегидрогеназа при хронической алкогольной интоксикации: Автореф. дис. ... мед. наук. — М., 1975. — 29 с.
6. Заводник И.Б., Семуха Н.С., Степура И.И. Биохимия алкоголизма. — Минск: Наука и техника, 1980. — 63 с.
7. Иванец Н.Н., Анохина И.П., Валентик Ю.В. Алкоголизм: границы заболевания // *Вопр. наркологии*. — 1990. — № 1. — С. 3—7.
8. Комиссарова И.А., Магалиф А.Ю., Ротенберг Ю.С., Гудкова Ю.В. Молекулярные основы действия эндогенного и экзогенного этанола // *Изв. АН СССР, сер. Биология*. — 1983. — № 2. — С. 260—268.
9. Кудрявцев Р.В., Ушакова М.М., Небаракова Т.П. Эндогенный этанол и его возможное участие в деятельности центральной нервной системы в норме и при алкоголизме // *Журн. неврологии и психиатрии*. — 1987. — 87, № 2. — С. 275—279.
10. Комиссарова И.А., Успенская А.Е., Ротенберг Ю.С. и др. О возникновении зависимости от этанола и ее возможных молекулярных механизмах // *Клиника и патогенез алкогольных заболеваний*. — 1984. — С. 98—102.
11. Матлина Е.А. Флюорометрический метод определения адреналина и норадреналина в крови // *Методы клинической биохимии гормонов и медиаторов*. — М.: Медицина, 1966. — С. 57—61.
12. Москавичте-Эрингене Е.В. Упрощенные математико-статистические методы в медицинской практике // *Патол. и эксперим. терапия*. — 1964. — № 8. — С. 71—78.

13. Островский Ю.М., Сатановская В.И., Садовник М.Н. Биологический компонент в генезисе алкоголизма. — Минск: Наука и техника, 1986. — 95 с.
14. Панченко Л.Ф., Гильямирова Ф.Н., Антоненков В.Д. и др. Влияние этанола на клеточный метаболизм // Эксперим. и клинич. психофармакология. — 1980. — С. 73—81.
15. Пирожков С.В., Антоненко В.Д. Ацетальдегид и ферменты его метаболизирующие в печени и мозге // Алкоголизм (клиника, терапия, судебнопсихиатрическое значение) / Под ред. Г.В.Морозова. — М.: Медицина, 1983. — С. 90—97.
16. Сидоров П.И., Ишаков Н.С., Лушев Н.Е. Особенности активности альдегиддегидрогеназы у больных алкоголизмом // Актуал. проблемы наркологии. — 1986. — С. 23—24.
17. Скугаревская Е.И. К ацетальдегидной концепции алкогольной патологии // Алкогольная интоксикация и зависимость: механизмы развития, диагностика, лечение. — Минск: Беларусь, 1988. — 144 с.
18. Ситницкий В.Н., Харченко Н.К. Динамика изменений активности алкогольметаболизирующих ферментов и содержание серотонина в эксперименте на животных при острой алкогольной интоксикации: Мат. XII съезда Укр. физиол. об-ва. Харьков, 1990, — № 2. — С. 117—118.
19. Сытинский И.А. Новые данные о молекулярных основах наркомании // Журн. Всесоюз. хим. об-ва. 1976. — 21, № 2. — С. 137—144.
20. Сытинский И.А. Биохимические основы действия этанола на центральную нервную систему. — М.: Медицина, 1980. — 192 с.
21. Skursky L., Kowaz I., Stachova M. A sensitive photometric assay for alcohol dehydrogenase activity in blood // Serum analyt. biochem. — 1979. — 99. — P. 65—71.
22. Shyder S., Axelrod J., Zweig M. A sensitive and specific fluorescence assay for tissue serotonin // Biochem. Pharmacol. — 1965. — 14, № 11. — P. 831—841.
23. Von Wartburg J.P. Stoffwechsel und Stoffwechselwirkungen des alcohols // Swiss. med. — 1984. — 6, № 7a. — S. 11—13.

Ин-т биохимии им. А.В.Палладина
НАН Украины, Киев

Материал поступил в
редакцию 05.07.92