

МЕТАБОЛОМИКА ПРЕРЫВИСТОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ (ОБЗОР)

Лелевич В.В.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
Гродно, Республика Беларусь*

Алкогольная зависимость является одной из актуальных проблем современного общества. Это определяется широкой распространенностью данной патологии, ее многочисленными отрицательными последствиями. В настоящее время алкоголизм рассматривается, как явление медико-социальное, имеющее определенные биологические предпосылки. Недостаточный объем точных научных сведений, касающихся патогенеза алкоголизма, методов ранней диагностики и профилактики, трудности терапевтического воздействия порождают необходимость дальнейшего целенаправленного и детального его изучения. Многочисленность существующих направлений изучения алкоголизма определяет значительную важность выбора правильного методологического подхода к изучению данной проблемы. Не отрицая общеизвестного положения, согласно которому результаты, полученные в модельных условиях, не отражают всех аспектов нарушений в целом организме, следует особо подчеркнуть, что именно моделирование сложных процессов в эксперименте является единственно возможным путем, позволяющим оценить значение отдельных биохимических структур в развитии патологии. Обобщая проводимые экспериментальные и клинические исследования в области наркологии, можно заключить, что цельность и системный характер научной разработки проблемы могут быть обеспечены при наличии методологии, базирующейся на эмпирически и теоретически адекватной концепции природы изучаемого феномена, его исходной модели или моделях. Спектр экспериментальных исследований, связанных с проблемой алкоголизма, чрезвычайно широк. Это, в известной степени, связано с изучением различных аспектов данного сложного и стадийно развивающегося патологического процесса.

Исследования патогенеза алкоголизма с использованием разнообразных методических подходов делает возможным выявление существенных биологических факторов заболевания на уровне метаболических систем, эндокринных расстройств, изменений в сфере модуляции и медиации нервных импульсов в ЦНС и некоторых других факторов. Подобный комплексный подход позволяет более дифференцированно оценить вклад тех или иных систем организма в развитие патологического процесса. В последние несколько десятилетий предложен и активно разрабатывается целый ряд экспериментальных моделей различных форм алкоголизации или ее осложнений [1].

В экспериментальной практике многие годы используются многочисленные варианты острой и хронической алкогольной интоксикации,

алкогольного постинтоксикационного синдрома. Данные модели отличаются различными дозами вводимого алкоголя, способами его введения, длительностью воздействия и рядом других переменных [2]. Это позволило накопить большое количество результатов, отражающих изменения метаболических, морфологических, функциональных параметров при алкогольной интоксикации. Однако это не привело к формированию единой для экспериментаторов и клиницистов патогенетической схемы возникновения и формирования алкогольной болезни. Такая данность указывает на необходимость дальнейшего движения в плане накопления новых данных и их интегральное осмысление.

Одной из реально встречающихся ситуаций среди множества форм алкоголизаций человеческой популяции является прерывистый прием алкоголя по целому ряду причин. Моделирование подобных ситуаций проводилось ранее, но в последнее время экспериментальные модели прерывистой алкоголизации получили особенно широкое распространение. Классическим примером моделей прерывистой алкоголизации является формирование алкогольного абстинентного синдрома по Майхровичу [2]. Данная модель предполагает интрагастральное введение раствора этанола в дозе 5 г/кг два раза в сутки в течение 5 дней. Забой животных проводили через 1 час, через 1, 3, 7 суток после последнего введения этанола. Многочисленные модификации этой модели, предусматривающие многократное повторение эпизодов отмены этанола и алкоголизации подтверждают факт возрастания чувствительности организма к эффектам абстиненции при повторных периодах отмены этанола.

В связи с вышеизложенным нами была разработана и экспериментально апробирована модель прерывистой алкогольной интоксикации (ПАИ), где периоды алкоголизации составляли 4 суток, а отмены – 3 суток. Этанол в виде 25% раствора вводился внутривентрально с интервалом в 12 часов в дозе 3,5 г/кг массы тела. Циклы алкоголизация/отмена повторялись 4 раза. Декапитацию животных производили на 4, 7, 14, 21 и 28 сутки эксперимента, что позволило в динамике изучить развитие данной формы алкогольной интоксикации [3].

Предлагаемая модель более адекватно соответствует прерывистому режиму алкоголизации, который является самой распространенной из реально встречающихся ситуаций среди множества форм употребления алкоголя в обществе. Такую «прерывистую алкогольную интоксикацию» можно рассматривать как чередование более или менее длительных периодов алкогольной интоксикации и абстиненции. С учетом выраженных клинических и патохимических симптомов алкогольной абстиненции, прерывистую алкоголизацию следует рассматривать как новое клиническое состояние алкогольной болезни.

Очевидно, что моделирование ситуации прерывистой алкоголизации является довольно близким отображением реальных условий прерывистого употребления алкоголя и может быть использовано в изучении данной разновидности алкогольной болезни.

В данном обзоре будут проанализированы результаты метаболических отклонений при моделировании ПАИ по вышеописанной схеме, полученные в лабораториях Института Биохимии НАН Беларуси и на кафедре биохимии Гродненского медицинского университета. В одной из первых работ данной серии было изучено состояние углеводного обмена в печени при ПАИ [4]. Через одни сутки после 4-х суточной алкоголизации в печени крыс повышается активность ферментов гликолиза – гексокиназы (ГК), пируваткиназы (ПК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), тогда как активность дегидрогеназ пентозофосфатного пути (ПФП) изменяется разнонаправленно. При этом повышается содержание пирувата в печеночной ткани. Через 3-е суток после 4-х дневной алкогольной интоксикации характер метаболических отклонений несколько изменяется – остается повышенной активность ПК, ЛДГ и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ), но проявляется снижение уровня глюкозо-6-фосфата (Г-6-Ф) на фоне увеличения содержания лактата.

Увеличение сроков ПАИ до 14 суток не изменяет направленность изменений определяемых показателей, а через 28 суток ПАИ отмечается их нормализация, кроме пониженного уровня Г-6-Ф. Другими авторами [5] на аналогичной модели ПАИ изучались показатели энергетического обмена в печени. Через одни сутки после 4-суточной алкоголизации отмечается статистически значимое снижение активности НАДФ-зависимой изоцитратдегидрогеназы (ИДГ) на фоне повышения скорости сукцинатдегидрогеназы (СДГ). Такие же отклонения сохраняются и через 3-е суток после прекращения введения этанола. После двукратного повторения циклов ПАИ (14 суток) отмечается снижение активности ИДГ, тогда как скорость СДГ нормализуется. Удлинение сроков ПАИ до 28 суток существенно меняет профиль изучаемых показателей. Через одни сутки после прекращения алкоголизации в печени повышается активность всех изучаемых ферментов – ИДГ, СДГ, дегидрогеназы 2-оксоглутарата (2-ОГДГ), малатдегидрогеназы (МДГ). Спустя 3-е суток после 28-дневной ПАИ активности 2-ОГДГ, СДГ и МДГ нормализуются, а ИДГ остается повышенной. Для выяснения роли 2-оксоглутарата в регуляции активности ИДГ был проведен корреляционный анализ между уровнем 2-оксоглутарата и активностью фермента. У контрольных животных существует положительная корреляционная связь между этими показателями ($r = +0,62$), которая исчезает после одного цикла ПАИ и становится достоверно отрицательной при удлинении сроков ПАИ до 14 суток. Это позволило авторам сделать заключение, что в печени на фоне ПАИ скорость окисления изоцитрата контролируется уровнем продукта реакции – 2-оксоглутарата (2-ОГ).

Поскольку янтарная кислота является активатором дегидрогеназы, возрастание активности СДГ в эти же сроки исследования свидетельствует, по-видимому, о подключении альтернативных путей снабжения субстратом СДГ, т.к. окислению в ЦТК подвергается не только сукцинат, образующийся в результате окислительного декарбоксилирования 2-ОГ, но и сукцинат, являющийся продуктом окисления жирных кислот и преобразования глутамата. Таким образом, проявляется компенсаторная роль СДГ как фермента,

обеспечивающего поддержание энергетического баланса печени при нарушении функционирования NAD-зависимых дегидрогеназ.

У животных с многократно повторяющейся прерывистой алкоголизацией происходит достоверная активация окислительного превращения изоцитрата, 2-оксоглутарата, сукцината и малата, что является результатом адаптивных сдвигов, приводящих к ускорению оборачиваемости ЦТК.

Этими же авторами были определены параметры цикла трикарбоновых кислот (ЦТК) в печени крыс на фоне ПАИ [6]. Через одни сутки после 4-дневной алкоголизации снижается активность ИДГ, но повышается скорость СДГ. При этом отмечаются разнонаправленные сдвиги в содержании субстратов ЦТК – уровень изоцитрата снижается, а α -кетоглутарата повышается. Такие же метаболические отклонения сохраняются и через 3 дня после прекращения алкоголизации. После 14-суточной ПАИ в печени снижена активность ИДГ на фоне повышенного содержания α -кетоглутарата. Наиболее выраженные изменения активности дегидрогеназ ЦТК наблюдается при увеличении сроков ПАИ до 28 суток. Через 24 часа после прекращения четырехнедельной ПАИ регистрируется повышенная активность всех определяемых ферментов ЦТК-ИДГ, СДГ, МДГ, α -кетоглутаратдегидрогеназы на фоне нормального содержания субстратов данного цикла. Спустя трое суток после 28-суточной ПАИ активность большинства ферментов нормализуется за исключением ИДГ. Полученные результаты позволяют заключить, что функциональное состояние ЦТК зависит от длительности ПАИ. При коротких сроках (7 – 14 дней) происходит ингибирование начальных реакций ЦТК и компенсаторная активация сукцинатоксидазной ветви дыхательной цепи. Увеличение длительности ПАИ (28 суток) сопровождается повышением скорости потока метаболитов ЦТК в результате адаптационных сдвигов.

Ряд работ был посвящен характеристике свободнорадикального гомеостаза и развитию адаптационных процессов в печени на фоне ПАИ. Хорошо известно, что нормальное функционирование организма связано с поддержанием определенной интенсивности свободнорадикальных процессов, который подразумевает баланс между продукцией активных форм кислорода (АФК) и их утилизацией антиоксидантной системой (АОС). АОС организма обеспечивает небольшой внутриклеточный уровень АФК, наличие которого важно для регуляции тонуса сосудов, процессов внутриклеточной сигнализации, уничтожения микроорганизмов. В случае активации процессов продукции АФК или ингибирования АОС, а чаще всего и того, и другого одновременно, формируется состояние «окислительного стресса» - неконтролируемого увеличения уровня свободных радикалов. Доказано, что такого рода состояния сопутствуют, а иногда и предшествуют целому ряду различных заболеваний и функциональных расстройств организма.

Все пути метаболизма этанола в организме связаны с продукцией свободных радикалов. При длительной алкогольной интоксикации основные алкоголь-метаболизирующие органы (печень) оказываются в состоянии хронического окислительного стресса [7]. Окислительный стресс при алкогольной зависимости вносит существенный вклад в формирование

различных патологических состояний – соматических и неврологических расстройств, нарушению иммунного статуса, индукции апоптоза, повреждению клеточных мембран, то есть является одним из важных звеньев патогенеза заболевания.

Было показано, что через одни сутки после семидневной алкогольной интоксикации у животных отмечаются признаки выраженного окислительного стресса – в сыворотке крови резко снижено содержание витаминов А и Е, окиси азота, а в печени активизированы процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) [8]. Через семь дней после прекращения алкоголизации проявляются признаки адаптации к окислительному стрессу, что выражается в активизации глутатионпероксидазы. В тоже время содержание продуктов ПОЛ повышено почти в два раза, а уровни витаминов А, Е, и нитритов резко снижены. Спустя сутки после двукратного повторения циклов 7 суток алкоголизация – 7 суток отмены в печени повышены активность глутатионпероксидазы и уровень ТБК-реагирующих продуктов, тогда как в плазме крови снижается содержание витаминов А и Е, нитритов, активность трансаминаз. Аналогичные метаболические отклонения сохраняются и через неделю после прекращения двух циклов ПАИ. Исходя из полученных результатов, авторы делают несколько выводов. Во-первых, ПАИ на первых этапах вызывает активацию цитоплазматических свободнорадикальных процессов, и как следствие, формирование состояния окислительного стресса. Во-вторых, чередование нескольких периодов потребления этанола с периодами его отмены вызывает развитие толерантности к повреждающему действию алкоголя на мембранном уровне, чего не наблюдается при непрерывной алкоголизации. Развитие мембранной толерантности после двукратного повторения цикла в ПАИ не снимает явлений окислительного стресса, вызываемых алкоголизацией. Истощение пула ферментативных антиоксидантов (витамины А и Е), обусловленных активацией свободнорадикальных реакций при этом, может быть потенциально опасным для нормального функционирования организма

Изучено состояние ферментативного звена антиоксидантной системы и интенсивность процессов ПОЛ в печени, уровень оксида азота в плазме крови в динамике ПАИ в режиме 4 суток алкоголизация – 3 суток отмены [9]. Авторами установлено, что повторение циклов ПАИ приводит к дисбалансу между продукцией и утилизацией различных АФК. Нарушение равновесия происходит, главным образом, в системе супероксиддисмутаза-каталаза, активность системы глутатиона при этом остается неизменной. Нарушение баланса в активности основных ферментов-антиоксидантов может предполагать интенсификацию свободнорадикальных процессов, связанных с повышением уровня АФК и активацией ПОЛ. Однако практически во всех экспериментальных группах отмечено снижение уровня ТБК-реагирующих продуктов, что может быть обусловлено антиоксидантным действием оксида азота. Несмотря на снижение интенсивности реакций ПОЛ, ПАИ вызывает нарушение функциональных свойств мембран клеток печени. Это проявляется выраженным повышением активности трансаминаз в плазме крови к концу 14 суток ПАИ. Однако уже на третьи сутки абстиненции после двух циклов

алкоголизация/отмена проявляются первые признаки адаптации (нормализация активности аланинтрансаминазы), которые нарастают с увеличением длительности ПАИ. Это позволяет предположить, что состояние антиоксидантной системы в условиях ПАИ обусловлено действием периферических регуляторных механизмов, связанных с колебаниями уровня АФК, а также продуктов метаболизма этанола.

Состояние антиоксидантной системы печени изучали еще на одной модели ПАИ, когда в течение 42 суток семидневный цикл алкоголизации чередовали с семью сутками отмены [10]. При хронической 42-суточной алкоголизации наблюдалась значительная активация процессов ПОЛ – увеличение уровня ТБК-реагирующих продуктов, активация каталазы и гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП). ПАИ с таким сроком эксперимента сопровождается резким повышением активности супероксиддисмутазы и снижением содержания нитритов. Назначение L-аргинина во время периодов абстиненции при ПАИ устраняет появление признаков окислительного стресса, наблюдаемых при ПАИ и особенно при хронической непрерывной интоксикации, что может быть обусловлено комплексным антиоксидантным, гепатопротекторным и эндокринным его действием. Введение L-аргинина на фоне ПАИ полностью устраняет дисбаланс в активности супероксиддисмутазы и каталазы. Возможно, это связано со способностью данной аминокислоты уменьшать уровень супероксид-радикала при прямом взаимодействии с супероксид-анионом либо опосредованно путем образования пероксинитрита. Изменение антиоксидантного статуса клетки при введении аргинина нормализует перекисные процессы и обеспечивает репарацию клеточных мембран. Об этом свидетельствует почти полное отсутствие явлений цитолиза у экспериментальных животных.

На схожих моделях ПАИ изучали состояние пула свободных аминокислот в тканях экспериментальных животных. При характеристике пула свободных аминокислот на фоне ПАИ необходимо отметить, что по мере увеличения длительности алкоголизации наблюдается постепенное снижение общего содержания аминокислот в плазме крови [11]. Обеднение аминокислотного пула происходит преимущественно за счет уменьшения содержания незаменимых кислот, о чем свидетельствует повышение индекса заменимые/незаменимые аминокислоты. Наиболее выражено снижались концентрации треонина, метионина, изолейцина, фенилаланина, лизина и гистидина. Длительная ПАИ (28 суток) сопровождается снижением в плазме крови содержания как заменимых, так и незаменимых аминокислот, что приводит к возвращению индекса их соотношения к контрольным значениям. Кроме описанных выше эффектов в плазме крови при ПАИ выявлено уменьшение концентраций аминокислот с разветвленной цепью (АРУЦ), что выражается в снижении соотношения АРУЦ/ароматические аминокислоты (ААК) – индекс Фишера. Этот сдвиг косвенно свидетельствует о нарушениях функции печени в исследуемых условиях. ПАИ также сопровождается изменением соотношения гликогенные/кетогенные аминокислоты в крови. В начальных сроках ПАИ (7 суток) данный индекс резко увеличивается (до

209%), на 14 сутки он несколько снижается (до 142%), а на 28 сутки становится ниже значений контрольной группы (80%). Анализируя динамику изменений пула свободных аминокислот плазмы крови следует отметить, что по мере увеличения длительности ПАИ на фоне тенденции к нормализации основных аминокислотных индексов (АРУЦ/ААК, заменимые/незаменимые, гликогенные/кетогенные) наблюдается прогрессирующее снижение общего уровня аминокислот. Этот факт позволил авторам сделать предположение, что чередование состояний алкоголизация/отмена повышает чувствительность аминокислотного пула к воздействию этанола, ограничивая способность организма к формированию метаболической толерантности.

Трансформация пула свободных аминокислот в печени при ПАИ несколько отличается от таковой в плазме крови. Через одни сутки после 4-дневной алкоголизации отмечается достоверное возрастание суммарного содержания свободных аминокислот, обусловленное накоплением заменимых (ЗА) и снижением уровня незаменимых (НЗ) [12]. Спустя 3 суток после отмены этанола значение суммарного фонда аминокислот в печени нормализуется, однако проявляются нарушения уровней отдельных метаболических групп аминокислот. На третьи сутки после 2-кратного повторения цикла алкоголизация-отмена суммарный уровень свободных аминокислот также находится в пределах нормы. Четырехкратное повторение цикла алкоголизация-отмена сопровождается обогащением пула свободных аминокислот печени, которое сохраняется в течение трех суток абстиненции. Накопление аминокислот в тканях при воздействии этанола может быть связано с обеднением пула свободных аминокислот плазмы. Последующая абстиненция приводит к усилению стресс-реакции, тем самым вторично индуцируя поглощение аминокислот тканями, в частности – печенью.

Наибольший дисбаланс в содержании отдельных аминокислот выявлен на третьи сутки после 4-дневной алкоголизации и после 2-кратного повторения цикла алкоголизация-отмена. Наблюдается снижение уровня гликогенных аминокислот, что свидетельствует об активном их использовании в энергетических целях. Кроме того, снижено содержание АРУЦ. Можно предположить, что по мере увеличения длительности абстиненции после однократного периода алкоголизации происходит нарастание аминокислотного дисбаланса в печени. В те же сроки отмены этанола после второго периода алкоголизации в аминокислотном фонде печени были выявлены схожие нарушения. После 4-кратного повторения цикла алкоголизация-отмена отмечалась нормализация уровня гликогенных аминокислот как через 1 сутки отмены этанола, так и 3 суток, что свидетельствует о сокращении их использования в качестве энергетического субстрата. Отношение ЗА/НА, превышавшее контрольные значения на всех сроках эксперимента, нормализуется через 3 суток абстиненции после четырех периодов алкоголизации. Кроме того, произошла нормализация суммарного уровня АРУЦ в оба срока отмены после четырех циклов алкоголизация-отмена.

Исходя из вышеизложенных результатов, можно предположить, что многократное повторение циклов алкоголизация-отмена в данном эксперименте

вызывает определенные адаптивные изменения, направленные на устранение аминокислотного дисбаланса, и в то же время приводит к накоплению в ткани печени свободных аминокислот, источником которых является плазма крови.

Через одни сутки после 42-дневной ПАИ (7 суток алкоголизация – 7 суток отмена) в плазме крови повышается суммарный уровень аминокислот [13]. Тем не менее это не вызывает изменений индексов пула свободных аминокислот – АРУЦ/ААК, гликогенные/кетогенные (ГА/КА), как это наблюдается при непрерывной хронической алкоголизации. Состояние АРУЦ/ААК в данных условиях нормализуется за счет увеличения концентрации валина и лейцина. Введение L-аргинина в период отмены этанола при ПАИ приводит к нормализации значительного числа определяемых показателей, а также устраняет гипераммониемию.

После 42-дневной ПАИ не выявлено столь выраженного дисбаланса аминокислотного пула в печени, как это наблюдалось при хронической алкоголизации [14]. Не отмечалось отклонений суммарного содержания аминокислот и индексов ЗА/НА, АРУЦ/ААК, ГА/КА. Оценивая динамику изменений пула свободных аминокислот при 42-дневной ПАИ можно сделать несколько обобщений. Однократное проведение цикла «7 суток алкоголизация /7 суток отмена» вызывает нарастание дисбаланса аминокислотного фонда плазмы и печени в сравнении с однодневной отменой этанола после 28- и 7-суточной алкоголизации [15]. Двукратное повторение цикла «алкоголизация/отмена» вызывает наибольшие сдвиги концентрации отдельных аминокислот в печени и плазме. При этом наблюдается накопление аминокислот в печени в первые сутки отмены этанола, а в отдаленные сроки абстиненции происходит некоторое нивелирование аминокислотного дисбаланса в печени и плазме. Отмена этанола в течение 7 суток после многократного повторения циклов «алкоголизация/отмена» приводит к нормализации показателей суммарного уровня аминокислот в печени и плазме, однако вызывает нарастание дисбаланса индексов АРУЦ/ААК, ГА/КА и ЗА/НА.

Для коррекции метаболических сдвигов, вызванных ПАИ, был исследован ряд композиций аминокислот – Тавамин (валин, изолейцин, лейцин, таурин), Нейрамин (триптофан, аргинина аспартат, глицин), Тритарг (таурин, триптофан, аргинин, цинка аспартат) [16].

Интегральный анализ изученных метаболических показателей в различных тканях при коррекции ПАИ с использованием различных аминокислотных препаратов позволил выявить следующие закономерности.

Прерывистая алкогольная интоксикация в режиме «4 дня этанол – 3 дня отмена в течение 28 дней» сопровождается умеренно выраженным гепатотоксическим эффектом, активацией процессов ПОЛ в крови и печени, истощением мощности антиоксидантной системы. Изменения пула свободных аминокислот при ПАИ выражаются в уменьшении уровней Асп, Тре, ГАМК, Тир, ЭА, Вал, Три, Фен, Ори и Про в печени, а также Гли, Арг, ЭЭА, Вал, Фен и Лиз – в миокарде. В скелетной мускулатуре при этом повышается содержание глутатиона, Три, Орн и Про.

Назначение Тавамина на фоне ПАИ выявило его следующие корригирующие эффекты. В печени данный препарат нормализовал активность щелочной фосфатазы, СДГ, ЯПА-ДГ, содержание диеновых конъюгатов. Произошло повышение, в сравнении с группой ПАИ, сниженного содержания витамина Е. Выявлен выраженный корригирующий эффект Тавамина на пул аминокислот в печени, который проявляется в нормализации отклонений в содержании Асп, Тре, ГАМК, Тир, ЭА, Вал, Три, Фен, Орн, Про и глутатиона. Тавамин также нормализует измененные при ПАИ уровни глутатиона, Три и Ори в мышечной ткани, хотя ряд показателей аминокислотного пула здесь остаются измененными. В отношении обмена свободных аминокислот в миокарде Тавамин не оказывает позитивного эффекта. Кроме того, он снижает в сравнении с контролем содержание целого ряда аминокислот. Из анализа представленных результатов следует, что Тавамин проявляет гепатопротекторное свойство при ПАИ. Его антиоксидантный эффект при этом выражен незначительно.

Нейрамин также нормализует ряд показателей, характеризующих функцию печени. Это касается значений мочевины, креатинина, креатинкиназы плазмы крови, щелочной фосфатазы, СДГ, ЯПА-ДГ и ГАМК-Т печени. Одновременно не выявляется антиоксидантное действие данного препарата на показатели крови и печени. Нейрамин, как и Тавамин, оказывает выраженный корригирующий эффект на пул аминокислот в печени, нормализуя содержание Асп, Тре, Тау, Тир, ЭА, Вал, Три, Фен, Орн, Про и глутатиона, соотношение АРУЦ/ААК. В скелетной мускулатуре Нейрамин нормализует те же показатели, что и Тавамин, а в миокарде его эффекты на пул свободных аминокислот более позитивны в сравнении с Тавамином.

Тритарг, в сравнении с Тавамином и Нейрамином, обладает более выраженным корригирующим эффектом на активацию ПОЛ в крови и печени. Этот препарат нормализует ряд показателей, характеризующих функциональное состояние печени: мочевина, креатинин, глюкоза, креатинкиназа плазмы крови, щелочная фосфатаза и ЯПА-ДГ печени. Назначение Тритарга, в отличие от Тавамина и Нейрамина, приводит к повышению в плазме крови уровня десяти аминокислот, ЭА и глутатиона. Тритарг проявляет хорошо выраженный гепатотропный эффект, нормализуя уровни девяти аминокислот и глутатиона. Кроме того, данный препарат оказывает корригирующий эффект на четыре показателя этого обмена в скелетной мускулатуре. Тритарг обладает более выраженным позитивным действием, в отличие от Тавамина и Нейрамина, на пул свободных аминокислот в миокарде, нормализуя здесь уровни шести аминокислот, сниженные при ПАИ.

ПАИ сопровождается нарушением функционирования отдельных нейромедиаторных систем в структуры фонда нейроактивных аминокислот в ЦНС. Выраженность этих эффектов имеет региональную специфику в различных отделах головного мозга. ПАИ в большей степени изменяет активность дофаминергической системы, не затрагивая функционирование серотонинергической и ГАМК-ергической систем. На фоне ПАИ выявлено угнетение функциональной активности дофаминергической системы в коре

больших полушарий, стволе мозга и стриатуме. В таламической области и стриатуме при этом изменяются уровни нейроактивных аминокислот. Тавамин, Нейрамин и Тритарг способны препятствовать развитию этих нарушений в ЦНС, причем эффект в отношении тормозных и возбуждающих аминокислот более выражен у Нейрамина и Тритарга.

Таким образом, на основании полученных данных можно говорить о более выраженном позитивном влиянии Тритарга в качестве метаболической коррекции при ПАИ в сравнении с Тавамином и Нейрамином. Тритарг обладает более выраженными корригирующими эффектами на периферии – плазма крови, печень, сердце, скелетная мускулатура, а также, наряду с Нейрамином, в ЦНС.

Таким образом, ПАИ является относительно новой моделью экспериментальной алкоголизации, которая воспроизводит одну из форм потребления алкоголя в человеческой популяции. За последние 30 лет достаточно подробно были изучены нарушения метаболизма при различных вариантах ПАИ, а также предприняты попытки их целенаправленной коррекции широким набором средств. Полученные результаты дополняют представления о патогенетических механизмах формирования алкогольной зависимости и имеют несомненную практическую значимость.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лелевич С.В., Лелевич В.В. Новые подходы в моделировании экспериментального алкоголизма / С.В. Лелевич, В.В. Лелевич // Актуальные проблемы медицины: материалы итог. науч. конф. – Гродно: ГрГМУ, 2011. – С. 352-354.
2. Лелевич С.В., Лелевич В.В. Методология экспериментального изучения токсического действия алкоголя и морфина / С.В. Лелевич, В.В. Лелевич // Вопросы наркологии. – 2018. – № 3. – С. 188-206.
3. Новые подходы в моделировании алкогольной интоксикации / В.В. Лелевич [и др.] // Современные аспекты изучения алкогольной и наркотической зависимости: мат. межд. симпозиума. – Гродно, 2004. – С. 86-90.
4. Обмен углеводов в печени крыс при прерывистой алкогольной интоксикации / А.Н. Бородинский [и др.] // Современные аспекты изучения алкогольной и наркотической зависимости: мат. межд. симпозиума. – Гродно, 2004. – С. 15-18.
5. Влияние прерывистой алкоголизации на некоторые показатели энергетического обмена печени крыс / Ю.В. Дравица [и др.] // Современные аспекты изучения алкогольной и наркотической зависимости: мат. межд. симпозиума. – Гродно, 2004. – С. 43-48.
6. Характеристика цикла трикарбоновых кислот в печени крыс на фоне прерывистой алкогольной интоксикации / Ю.В. Дравица [и др.] // Современные аспекты изучения алкогольной и наркотической зависимости: мат. межд. симпозиума. – Гродно, 2004. – С. 43-48.
7. Прокопьева В.Д., Мандель А.И., Ярычина Е.Г. Персонализированная антиоксидантная терапия при алкогольной зависимости / А.Д. Прокопьева, А.И. Мандель, Е.Г. Ярычина // Наркология. – 2017. – № 6. – С. 31-35.

8. Свободнорадикальный гомеостаз и развитие адаптационных процессов в печени крыс на фоне прерывистого и хронического потребления этанола / Д.А. Мискевич [и др.] // Весці НАН Беларусі. Серыя мед. навук. – 2006. – № 1. – С. 31-35.

9. Прерывистая алкогольная интоксикация и печень: Свободнорадикальный гомеостаз, оксид азота, адаптационные механизмы / Д.А. Мискевич [и др.] // Биомедицинская химия. – 2006. – № 5. – С. 489-495.

10. Влияние различных форм алкогольной интоксикации на состояние антиоксидантной системы печени / Д.А. Мискевич [и др.] // Весці НАН Беларусі. Серыя мед. навук. – 2007. – № 1. – С. 36-40.

11. Лелевич В.В., Артемова О.В. Динамика изменений пула свободных аминокислот плазмы крови крыс в условиях прерывистой алкоголизации / В.В. Лелевич, О.В. Артемова // Весці НАН Беларусі. Серыя біял. навук. – 2007. – № 4. – С. 93-96.

12. Артемова О.В., Лелевич В.В. Свободные аминокислоты печени крыс в условиях прерывистой алкогольной интоксикации / О.В. Артемова, В.В. Лелевич // Журнал ГрГМУ. – 2007. – № 3. – С. 25-28.

13. Артемова О.В., Лелевич В.В. Пул свободных аминокислот плазмы крови крыс в условиях различных режимов алкоголизации и коррекции с помощью L-аргинина и L-NAME / О.В. Артемова, В.В. Лелевич // Эксперим. и клиническая фармакология. – 2009. – № 3. – С. 33-36.

14. Артемова О.В., Лелевич В.В. Формирование пула свободных аминокислот печени крыс в условиях различных форм алкогольной интоксикации при коррекции L-аргинином и L-NAME / О.В. Артемова, В.В. Лелевич // Журнал ГрГМУ. – 2008. – № 2. – С. 47-50.

15. Метаболическая коррекция алкогольной интоксикации / С.В. Лелевич [и др.] // Гродно: ГрГМУ, 2013. – 176 с.

16. Лелевич В.В., Лелевич С.В. Коррекция метаболических нарушений композициями аминокислот при прерывистой алкогольной интоксикации / В.В. Лелевич, С.В. Лелевич // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. – 2017. – № 3. – С. 22-28.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ МЕТОДИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРЕПОДАВАНИЯ БИОХИМИИ В МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ

Лелевич В.В.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
Гродно, Республика Беларусь*

Биохимия – это наука о молекулярных основах жизни, то есть о качественном составе, количественном содержании и преобразованиях в биологических процессах соединений, образующих живую материю.