

Раздел 1 ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

МЕТАБОЛОМИКА АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ (ОБЗОР)

Лелевич В.В., Лелевич С.В.

*Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь*

Метаболомика – давно предложенный, но еще не широко используемый научный термин. Существуют несколько вариантов его определения. Одним из наиболее полных и понятных, с нашей точки зрения, является следующий: метаболомика – научное направление, изучающее совокупность всех исходных, промежуточных и конечных продуктов метаболизма и их количественное содержание в организме. История формирования представлений о метаболомике начинается с конца 40-х годов 20 века, когда Р. Уильямс выдвинул идею о том, что у каждого человека может быть свой «метаболический профиль», который отражается в составе его биологических жидкостей.

В начале 2007 г. в рамках проекта «Метаболом человека» был сформирован первый вариант метаболома человека, включающий около 2500 метаболитов, 1200 лекарственных препаратов и 3500 компонентов пищи. Еще в середине 2010 года метаболомика считалась развивающейся областью знаний. Отмечалось, что дальнейший прогресс в этой области во многом зависит от решения ряда технических проблем, включающих совершенствование приборов и методик физико – химического анализа. В 2015 году впервые было продемонстрировано профилирование метаболома в режиме реального времени. Естественно, что метаболомика тесным образом связана с представлением о метаболоме.

По современным представлениям метаболом – это полный набор низкомолекулярных метаболитов (промежуточных продуктов метаболических путей, гормонов и других сигнальных молекул, вторичных метаболитов), которые можно обнаружить в организме одного человека. Метаболом динамичен и меняется каждую секунду под действием огромного множества эндогенных и экзогенных факторов. Несмотря на то, что метаболом можно довольно легко определить, очевидной является невозможность проанализировать весь спектр метаболитов с помощью одного аналитического метода. Основная цель метаболомики – определить вид и количество малых молекул в организме при различных состояниях пациента. Полученный метаболический профиль даст мгновенный «снимок» физиологического и патологического состояния организма.

Широкие перспективы клинического применения метаболомики позволили сформировать мнение, что узкий диапазон химических анализов, используемых сегодня медицинским сообществом, в будущем будет заменен более широким спектром метаболических характеристик (сигнатур) [1]. Эти сигнатуры будут описывать глобальные биохимические отклонения, которые

отражают закономерности изменений состояния здоровья, более точно опишут конкретные заболевания, их формирование и развитие и в значительной степени помогут в дифференциальной диагностике.

Несмотря на актуальность внедрения метаболомики в медицину, количество успешных примеров подобного внедрения незначительно. Способность измерять большие совокупности молекул не только лежит в основе существования метаболомики, но и является причиной ее ограниченного применения в клинике. Метаболомный анализ одного биологического образца выливается в трудоемкое научное исследование, требующее длительной работы группы высококвалифицированных специалистов [2].

После формирования представлений об метаболических путях начали предприниматься попытки объяснить патогенез развития алкоголизма с биологических позиций [3].

Одна из первых метаболических теорий предрасположенности к алкоголизму была выдвинута R. Williams (1947г). Автор объяснил повышенное потребление этанола индивидуумом его особенностями обмена веществ. С этой точки зрения допускалось, что прием этанола является естественным способом коррекции обменных сдвигов, оптимизирующих метаболический статус организма. В 70-80 годы прошлого века это предложение плодотворно разрабатывалось под руководством академика Ю.М. Островского. Им была выдвинута и активно разрабатывалась метаболическая концепция генеза алкоголизма (1980г). Согласно ей, общий подход к оценке особенностей обмена веществ, определяющих различное отношение (переносимость, предпочтение, зависимость) человека и экспериментальных животных к этанолу, может основываться на допущении, что сам этанол и его производные вступают в организме в сложные взаимоотношения и взаимодействия, формирующие в конечном итоге метаболический фон, к которому организм стремится (комфорт) или которого избегает (дискомфорт). Проверка правильности выдвигаемой концепции была начата в лабораториях ОРОВ АН БССР и кафедре биохимии Гродненского медицинского института на животных, предпочитающих этанол (ПЭ) и предпочитающих воду (ПВ), отобранных в условиях свободного выбора.

Одной из первых была изучена активность альдегиддегидрогеназ (АльДГ) в тканях крыс при предпочтении этанола и алкогольной интоксикации [4].

Предпочитающие этанол крысы, существующие в естественной популяции, отличаются от предпочитающих воду по активности печеночных NAD – зависимых АльДГ, в основном, за счет повышенной активности фермента с высокой K_m к ацетальдегиду. Окисление двууглеродных альдегидов (ацетальдегид, гликолевый альдегид) более интенсивно протекает в печени предпочитающих этанол крыс, причем, различия более выражены у самцов. Окисление пропионового альдегида и бензальдегида происходит одинаково у обеих групп животных. У крыс, не проявивших предпочтения этанола или воды, воздействия, повышающие добровольное потребление этанола (стресс, недостаточность витамина B₁, введение тетрагидроизохинолинов) снижают активность печеночных АльДГ, а уменьшающие добровольное потребление

этанола (введение тиамина, тиаминдифосфата, рибофлавина, холина, хлористого лития, глутамин) их активируют. Выявленные сдвиги, по-видимому, носят адаптивный характер. В печени крыс самок с предварительной 5-ти месячной алкогольной интоксикацией происходит фазовое изменение активности АльДГ в ходе отмены этанола (3-28 дней) по отношению к группе животных, получавших изокалорийное этанолу количество сахарозы:

а) повышенная в первые дни отмены активность NAD и NADP-зависимых ферментов в микросомальной фракции возвращается к контрольному уровню (8-14 дней) и в последующем снижается;

б) активность внутримитохондриального фермента с высоким сродством к альдегидам, резко сниженная в первые дни отмены, в последующем (к 21 дню) приближается к контрольному уровню и затем повышается.

При выборе контрольной группы в экспериментальных моделях хронической алкогольной интоксикации следует учитывать, что сахароза (изокалорийное количество этанолу) вызывает: снижение активности NAD и NADP-зависимых АльДГ в микросомальной фракции печени и NAD-зависимого фермента в мозжечке и стволовом отделе мозга; повышение активности этого фермента в базальных ганглиях и больших полушариях мозга по сравнению с интактными животными. Период отмены этанола (1-10 дней) после 6-ти месячной алкогольной интоксикации у крыс самцов характеризуется повышенной активностью NAD-зависимой АльДГ в базальных ганглиях, больших полушариях и сниженной активностью в стволовом отделе и мозжечке, по отношению к контрольной группе, получавшей воду, что свидетельствует о разнонаправленном действии этанола на отдельные структурные образования мозга. Острая алкогольная интоксикация (2,5 г/кг внутрибрюшинно) через 1,5 часа снижала активность АльДГ гипоталамуса и ствола, повышала в базальных ганглиях и больших полушариях мозга. Предварительное введение рибофлавина в дозе 5 мг/кг внутрибрюшинно снимает угнетающее действие этанола на АльДГ гипоталамуса.

Следующим метаболическим блоком, изученным при различной алкогольной мотивации, являлся пул свободных аминокислот [5]. Было установлено, что в печени крыс с высоким уровнем алкогольной мотивации на 30% повышено отношение уровня заменимых аминокислот к незаменимым. ПЭ крысы характеризуются более высоким содержанием фосфоэтаноламина, глутамата, глутамин и аланина в печени, таурина, фосфоэтаноламина в плазме крови и глицина в мозге, повышенной экскрецией фосфоэтаноламина с мочой. Отмечается прямая корреляция уровней фосфоэтаноламина и этаноламина в печени ПЭ ($r = +0,84$, $P < 0,01$) и отсутствие таковой у ПВ животных ($r = 0,19$, $P > 0,5$). Кратковременный (в течение 4-х дней) прием небольших количеств этанола (5% раствор как единственный источник жидкости) неодинаково влияет на содержание свободных аминокислот в тканях ПЭ и ПВ крыс. У первых слабая алкоголизация приводит к снижению уровня глицина в мозге, фосфоэтаноламина и глутамин в печени, таурина и глутамата в плазме крови. Концентрация треонина и глутамин в крови при этом возрастает. У вторых

прием этанола снижает количество аспартата в мозге, таурина, аланина и этаноламина в печени. Содержание ГАМК и аланина падает в мозге в обоих сравниваемых группах. Острая алкогольная интоксикация сопровождается снижением уровня заменимых аминокислот в тканях крыс. В мозге животных, независимо от характера предпочтения, отмечается снижение уровня аспартата, глутамата, глутамина, серина и аланина. Аналогичная тенденция отмечается в отношении таурина, аланина и этаноламина в печени. Количество глутамина и глицина снижается в печени только у ПЭ животных. В плазме крови однократное введение этанола приводит к падению содержания глутамата, глутамина и глицина у ПЭ и ПВ крыс и снижению уровня треонина, серина и аланина только у крыс с высоким уровнем алкогольной мотивации [6]. Содержание ПВ и ПЭ крыс в течение 10 дней с 0,75%-ным раствором глутамина, как единственным источником жидкости, вызывает в ткани мозга повышение концентрации глутамата, ГАМК, таурина, в печени снижается содержание этаноламина, резко возрастает экскреция таурина, глутамата и аланина с мочой и сравниваемых групп животных. Различия проявляются в отношении глицина и треонина в мозге, серина и аланина в печени, глутамата в плазме крови. Этанол (незначительная алкоголизация и острая алкогольная интоксикация) и глутамин нивелируют имевшиеся различия в уровне отдельных аминокислот в тканях между крысами с различным уровнем алкогольной мотивации. Предпочтительное потребление этанола и большее потребление глутамина одними и теми же животными можно рассматривать, в связи с этим как способ метаболической самокоррекции, направленной на оптимизацию процессов обмена аминокислот.

Выявлены существенные различия показателей липидного обмена в тканях крыс, предпочтительно потребляющих воду или раствор этанола в условиях свободного выбора [7]. Предпочитающие этанол животные, существующие в естественной популяции, отличаются от предпочитающих воду по использованию меченых предшественников (ацетат, пируват, этанол, этаноламин) в биосинтезе различных липидных фракций печени и головного мозга. Усиленное включение 2-¹⁴C-ацетата, 1-³H-этанолламина в липидные фракции печени предпочтительно потребляющих этанол животных и сниженное их внедрение во фракции липидов головного мозга свидетельствует о проявлении конкурентных взаимоотношений между печенью и мозгом в использовании общих предшественников в биосинтезе липидов. Незначительная алкоголизация предпочтительно потребляющих воду или этанол крыс сопровождается более заметными сдвигами показателей липидного обмена в первой группе животных, чем во второй, при этом ранее отмеченные для аналогичных групп крыс различия в метаболизме липидов исчезли и появились новые. Предпочтительное потребление этанола вместо воды отдельными животными может, в связи с этим, рассматриваться как способ метаболической самокоррекции. Этанолламин в дозе 100 мг на 1 кг массы тела, однократно введенный крысам, более интенсивно утилизируется в биосинтезе фракций фосфолипидов печени предпочитающих этанол крыс, при этом в ткани увеличивается относительное содержание фосфатидилхолина

и фосфатидилэтаноламина и повышается включение метки из пирувата в кардиолипиды.

Были изучены особенности функционирования гликолиза в печени крыс с различной алкогольной мотивацией путем определения активности ключевых ферментов – гексокиназы (ГК), глюкокиназы (ГЛК), фосфофруктокиназы (ФФК), а также содержания субстратов – глюкозо-6-фосфата (Г-6-Ф), фруктозо-6-фосфата (Ф-6-Ф), глюкозы и гликогена [8].

В функционировании начальных стадий метаболизма глюкозы в печени ПВ и ПЭ крыс имеется много общего. Общность проявляется в отсутствии разницы по активности ГК, ФФК, альдолазы, Ф-1, 6-Ф, дегидрогеназ Г-6-Ф и 6-фосфоглюконата, глюкозо-6-фосфатазы, содержанию глюкозы и гликогена. Несмотря на это существуют различия в активности ГЛК, содержании Г-6-Ф, Ф-6-Ф в печени и инсулина в сыворотке крови. Крысы ПЭ (самцы) отличаются от ПВ в 2,7 раза более низкой активностью ГЛК в печени. Указанная выше особенность присуща не только самцам, но и самкам, хотя у последних она менее выражена. У самцов ПВ активность ГЛК выше в сравнении с ПЭ группой на 168%, а у самок – на 68%. Обнаруженное различие изменяет соотношение ферментативной активности ГЛК/ГК. В группе ПВ особей оно равно 3,4, а у ПЭ крыс – 1,3. Животные ПЭ отличаются от крыс ПВ более низким содержанием Г-6-Ф, что обусловлено замедленным фосфорилированием глюкозы в первой группе по ГЛК – реакции. Подтверждением этому служит отсутствие различий между группами в активности ферментов других путей метаболизма Г-6-Ф-ГК, ФФК, глюкозо-6-фосфатазы, дегидрогеназ Г-6-Ф и 6-фосфоглюконата, а также содержании гликогена. У ПЭ крыс снижен уровень Ф-6-Ф, который соответствует таковому для Г-6-Ф. Обращает на себя внимание более высокое содержание инсулина в сыворотке крови ПВ животных в сравнении с крысами ПЭ. Это позволяет понять причину выраженной разницы в активности ГЛК между группами, как результат слабой гормональной индукции фермента у ПЭ животных [9].

При острой алкогольной интоксикации в печени ПВ и ПЭ крыс не изменяется активность ФФК, содержание глюкозы и гликогена. Активность ГК и ПВ животных не изменяется, а у крыс ПЭ снижается на 34% в сравнении с контролем ($P < 0,05$). Снижение активности ГЛК проявляется при этом практически в одинаковой степени у животных с различным предпочтением к этанолу. Однако имеющаяся до этого разница в активности фермента между группами исчезает на фоне алкогольной интоксикации. Уровень Г-6-Ф повышается у крыс ПВ на 51%, а у особей ПЭ – на 104% в сравнении с контролем. При этом возрастает в печени и концентрация Ф-6-Ф. У ПВ животных она увеличивается на 52%, у ПЭ – на 97%. Это нивелирует имеющиеся до введения алкоголя различия между группами в содержании гексозомонофосфатов. Полученные результаты указывают на ингибирование начальных реакций гликолиза при острой алкогольной интоксикации, что согласуется с литературными данными, полученными на животных, не дифференцированных по предпочтению к этанолу. При хронической алкогольной интоксикации в печени ПВ крыс не изменяется в сравнении

с контролем активность ГК, ГЛК, ФФК, содержание глюкозы, Г-6-Ф, Ф-6-Ф. У животных ПЭ в отличие от ПВ особей отмечается более существенные изменения. В этой группе повышается в сравнении с контролем активность ГК (нМоль НАДФН•мг белка•час, $3,08 \pm 0,19$; $3,97 \pm 0,34$; $P < 0,05$), ГЛК ($3,87 \pm 0,35$; $11,10 \pm 1,28$; $P < 0,001$), содержание Ф-6-Ф (мкМоль/г ткани, $0,15 \pm 0,010$; $0,21 \pm 0,025$; $P < 0,05$). Суммируя данные по изменению активности ферментов и содержанию субстратов, можно отметить, что хроническая алкогольная интоксикация активирует начальные стадии гликолиза в печени ПЭ животных. При этом происходит исчезновение различий между ПВ и ПЭ группами по активности ГЛК, содержанию Г-6-Ф, Ф-6-Ф. Длительное потребление этанола снижает уровень гликогена в печени ПВ крыс (мкМоль/г ткани, $158,7 \pm 12,6$; $120,41 \pm 9,9$; $P < 0,05$). У ПЭ животных содержание гликогена не изменяется. Таким образом, этанол при однократном и многократном воздействии сглаживает имеющиеся между ПВ и ПЭ группами различия по ряду показателей обмена углеводов.

Нагрузка глюкозой на фоне 12-часового голодания приводит через один час к увеличению ее уровня в сыворотке крови и в печени, а также повышает количество инсулина в сыворотке крови у ПВ и ПЭ крыс. Содержание инсулина возрастает в группе ПВ особей на 187%, а у ПЭ – на 360%, что указывает на разную чувствительность инсулярного аппарата к глюкозе у ПВ и ПЭ животных. Через один час после введения глюкозы отмечается повышение у ПЭ крыс активности ГЛК ($3,68 \pm 0,76$; $6,58 \pm 0,94$; $P < 0,05$) и ФФК (нМоль НАДН• мг белка•мин, $7,01 \pm 0,51$; $11,25 \pm 0,91$; $P < 0,01$) в сравнении с контролем. У ПВ животных фосфорилирование введенной глюкозы происходит в основном за счет ГК – реакции, на что указывает активирование этого фермента ($2,63 \pm 0,21$; $5,20 \pm 0,49$; $P < 0,001$). В то же время у ПВ особей активность ГЛК не изменяется при увеличении уровня глюкозы в крови и печени. Введение глюкозы на фоне 12-часового голодания сопровождается повышением у ПЭ животных через 2 часа содержания Г-6-Ф ($0,260 \pm 0,025$; $0,600 \pm 0,051$; $P < 0,001$) и Ф-6-Ф ($0,130 \pm 0,010$; $0,300 \pm 0,020$; $P < 0,001$) в печени. В группе ПВ крыс содержание гексозомонофосфатов при этом не изменяется.

Нагрузка глюкозой увеличивает через два часа уровень гликогена у ПВ животных на 58% ($P < 0,02$), а у ПЭ – на 81% ($P < 0,01$). При 48-часовом голодании отмечаются неоднотипные изменения в функционировании гликолиза у крыс с различным предпочтением к этанолу. Особи ПЭ характеризуются выраженной устойчивостью к голоданию, что проявляется как по активности ферментов, так и содержанию субстратов. 48-часовое голодание сопровождается снижением в группе ПВ животных уровня гликемии, активности ГЛК, ФФК, альдолазы Ф-1, 6-Ф, содержания глюкозы, Г-6-Ф, Ф-6-Ф в печени. У ПЭ особей эти показатели не изменяются. Отмечается качественно противоположная ответная реакция исследуемых групп на голодание по изменению содержания инсулина. Необычность этой реакции у ПЭ крыс заключается в повышении у них при этом уровня инсулина, тогда как у ПВ животных его концентрация снижается на 33%. Стабилизации начальных реакций гликолиза при 48-часовом голодании у ПЭ особей способствует, кроме

повышения уровня инсулина, более выраженное у них активирование глюконеогенеза, если судить по активности глюкозо-6-фосфатазы. Активность этого фермента у ПВ животных увеличивается на 70% в сравнении с 12-часовым лишением корма, а у ПЭ – на 113%. На фоне 48-часового голодания крысы ПЭ отличаются от ПВ повышенной активностью глюкозо-6-фосфатазы ($\mu\text{моль Р}_{\text{неорг}} \cdot \text{мг белка} \cdot \text{час}$, $3,85 \pm 0,33$; $2,54 \pm 0,26$; $P < 0,01$). Таким образом, особенности начальных реакций гликолиза в печени крыс с различным отношением к этанолу при голодании и нагрузке глюкозой обусловлены специфичностью изменений содержания инсулина, а также, очевидно, функционированием отдельных метаболических процессов (глюконеогенез).

Весь представленный выше материал свидетельствует о наличии значительных различий в обмене веществ животных, разделенных на крайние разновидности по признаку предпочтения растворов этанола воде. Неоднородность сравниваемых групп животных захватывает широкий круг биохимических показателей, при этом ПЭ особи отличаются от своих антиподов (ПВ) по сниженному уровню эндогенного этанола, более высокой активности ферментов катаболизма алкоголя и ацетальдегида, более интенсивному использованию ацетата в различных реакциях. Значительную роль в организации обмена веществ ПЭ крыс, по-видимому, играет характер субстратов, используемых для энергетических целей, что нашло отражение в особом замедленном типе функционирования начальных этапов распада углеводов, в некотором накоплении заменимых аминокислот в печени, относительной недостаточности инсулина [10]. Пока при самой общей оценке уже имеющихся результатов ПЭ животные могут рассматриваться как разновидность, которая по-особому использует в обмене веществ двууглеродные соединения. Этанол легче ассимилируется ими, является лучшим энергоресурсом или предшественником каких-то эндогенных регуляторов, чем, собственно, и определяется характер питьевого поведения животных.

Если экстраполировать рассматриваемую ситуацию на проблемы, стоящие перед исследователями, занятыми расшифровкой патогенеза алкоголизма, то пока с уверенностью можно лишь утверждать, что «алкогольное поведение» тесно связано с особенностями обмена и регуляторными свойствами двууглеродных соединений, в частности этанола, ацетальдегида и ацетата. Исследование именно этих соединений, их роли в обеспечении биохимического гомеостаза должно стать центральным звеном целенаправленного изучения. Наша точка зрения на патогенез алкоголизма в настоящее время в несколько упрощенной форме сводится к следующему.

Эндогенные этанол и ацетальдегид являются обязательными участниками обмена веществ и должны рассматриваться как незаменимые факторы, создающие при их физиологической концентрации состояние функционального комфорта. Недостаточность системы эндогенный этанол – ацетальдегид врожденного порядка проявляется у животных как феномен предпочтительного потребления растворов алкоголя вместо воды. Деградация систем эндогенного синтеза ацетальдегида и этанола, нарушение нормального функционирования

ферментов их обмена и переключение регуляторных механизмов на работу при более высоких концентрациях обоих соединений в результате хронического избыточного поступления алкоголя в организм ведет к физической зависимости, поскольку единственным способом получить незаменимый метаболит в нужном количестве становится использование его внешнего источника. В соответствии с предлагаемой нами концепцией патогенеза алкоголизма как проявления специфической метаболической зависимости все профилактические и лечебные мероприятия при этом заболевании должны быть направлены на нормализацию систем, ответственных за синтез, катаболизм и пластическое использование эндогенных ацетальдегида, этанола, их ближайших производных и предшественников. Наконец, о стратегической оценке предпочитающих этанол и предпочитающих воду животных как модели потенциальных алкоголиков или трезвенников.

Феномен предпочтения этанола у животных не является аналогией зависимости от алкоголя. Более того, по некоторым параметрам предпочитающие воду животные ближе к типу обмена веществ, характерному для пациентов с алкоголизмом. Повышенный уровень эндогенного этанола в крови и тканях таких животных может быть выражением более жесткой зависимости от фонда двууглеродных соединений, т.е. можно даже допустить, что при моделировании алкоголизма в эксперименте предпочитающие воду животные скорее попадут в состояние физической зависимости. Несомненно, на данном этапе исследование уровня эндогенного этанола в крови людей и экспериментальных животных должно стать обязательным маркером предполагаемой или существующей патологии.

Далее набор экспериментальных подходов при изучении метаболических эффектов алкогольной интоксикации расширился и затронул клинический аспект проблемы. Было охарактеризовано состояние обмена свободных аминокислот сыворотки крови пациентов на II стадии алкоголизма в динамике алкогольного абстинентного синдрома (ААС) и его коррекции [11].

При алкогольном абстинентном синдроме (ААС) обнаружен дисбаланс фонда свободных аминокислот в сыворотке крови: у пациентов с легкими и тяжелыми формами повышено содержание α -АМК, глицина, валина, фенилаланина, аммиака и резко снижен уровень глутамина. Повышение концентрации таурина и серина наблюдается только при легкой, в то время как содержание лизина снижено исключительно при тяжелых формах ААС. При тяжелом ААС выявлено наличие отрицательной коррелятивной связи между уровнем серина, α -АМК, цистина, глутамина, положительной – содержанием аспартата, таурина, а также активностью АСТ, АЛТ и ГГТП в сыворотке крови и степенью тяжести состояния этих пациентов. В ходе общепринятой дезинтоксикационной и противоалкогольной терапии дисбаланс фонда свободных аминокислот в основном нормализуется при легкой форме ААС, в то же время как при тяжелом ААС существенных изменений в пуле свободных аминокислот к выписке не происходит. Определение активности АСТ и ГГТП совместно с регистрацией уровня α -АМК в сыворотке крови является высокоинформативным тестом для оценки полноты и эффективности

дезинтоксикационных мероприятий при ААС. Определение активности АЛТ в данном случае менее показательно. Применение дополнительных методов статистического анализа (факторный, дискриминантный) спектра свободных аминокислот сыворотки крови в ходе проведения дезинтоксикационной терапии у пациентов с ААС является адекватным для более объективной оценки эффективности проводимой терапии. К разряду наиболее информативных показателей при легких формах ААС в ходе проводимого лечения относятся глутамин, аланин, глутамат, α -АМК, при тяжелых – глутамин, лизин, α -АМК, фенилаланин.

В дальнейшем на кафедре биохимии и лаборатории медико-биологических проблем наркологии Гродненского государственного медицинского университета активно исследовалось содержание многих метаболитов с использованием различных вариантов алкогольной интоксикации. Эти результаты представлены в ряде монографий, вышедших в последние годы [12,13,14].

Таким образом, получен огромный фактологический материал, отражающий изменение содержания большого количества метаболитов при алкогольной интоксикации. Его разнородность объясняется разными формами алкоголизации, включающими дозировки вводимого алкоголя, длительность воздействия, время экспозиции при проведении исследований и рядом других факторов. Несмотря на это, имеются четкие представления о направленности метаболических отклонений и их тканевой специфике при острой, хронической, прерывистой алкогольной интоксикации, алкогольном абстинентном синдроме. Вышесказанное позволяет заключить, что к настоящему времени в основном сформирован банк данных, отражающий метаболомику алкогольной интоксикации. Естественно, что с каждым годом он пополняется новыми результатами, полученными благодаря внедрению современных методов физико-химического анализа. Представления о метаболомике алкогольной интоксикации являются объективной научной базой, позволяющей раскрыть отдельные механизмы возникновения, формирования и течения алкогольной зависимости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лохов, П. Г. Клиническая метаболомика: текущее состояние и перспективы в России / П. Г. Лохов, Е. Е. Балашова, О. П. Трифонова // Биомедицинская химия. – 2024. – № 5. – С. 329–341.
2. Кукес, И. В. Клиническая метаболомика / Н. С. Антоненко, А. В. Бадаева, С. П. Баклагина [и др.] ; под ред. И. В. Кукеса. – М. : Тинкомаркетинг, 2024. – 602 с.
3. Чернобровкина, Т. В. Феноменология наркоманического гомеостаза: от энзимодиагностики к энзимотерапии / Т. В. Чернобровкина // Наркология. – 2004. – № 3. – С. 59–68.
4. Сатановская, В. И. Состояние альдегиддегидрогеназ печени и мозга крыс при предпочтении этанола и алкогольной интоксикации : автореф. дис....

канд. биол. наук : 03.00.04 / Сатановская Валентина Ивановна ; Белорус. гос. ун-т им. В. И. Ленина. – Минск, 1981. – 22 с.

5. Островский, С. Ю. Особенности обмена аминокислот у животных с различной алкогольной мотивацией : автореф. дис.... канд. мед. наук : 03.00.04 / Островский Сергей Юрьевич ; Минский гос. мед. ин-т. – Минск, 1982. – 18 с.

6. Островский, С. Ю. Изменение фонда свободных аминокислот у крыс, предпочитающих воду или этанол при нагрузке этанолом. / С. Ю. Островский, М. Н. Садовник // Вопросы медицинской химии. – 1980. – № 4. – С. 502–506.

7. Селевич, М. И. Особенности метаболизма липидов у крыс, предпочтительно потребляющих воду или этанол : автореф. дис.... канд. биол. наук : 03.00.04 / Селевич Михаил Иванович ; Ленингр. гос. мед. ин-т. – Ленинград, 1983. – 17 с.

8. Лелевич, В. В. Особенности начальных реакций гликолиза в печени крыс с различной алкогольной мотивацией : автореф. дис.... канд. мед. наук : 03.00.04 / Лелевич Владимир Валерьянович ; Минский гос. мед. ин-т. – Минск, 1984. – 19 с.

9. Лелевич, С. В. Алкоголь и углеводный обмен / С. В. Лелевич, В. В. Лелевич. – Гродно : ГрГМУ, 2018. – 140 с.

10. Метаболические предпосылки и последствия потребления алкоголя / Ю. М. Островский, В. И. Сатановская, С. Ю. Островский [и др.]. – Минск : Наука и техника, 1988. – 263 с.

11. Козловский, А. В. Характеристика фонда свободных аминокислот сыворотки крови в динамике алкогольного абстинентного синдрома : автореф. дис.... канд. мед. наук : 14.00.45 / Козловский Анатолий Всеволодович ; Всесоюзный научный центр наркологии. – М., 1993. – 20 с.

12. Лелевич, С. В. Центральные и периферические механизмы алкогольной и морфиновой интоксикации / С. В. Лелевич. – Гродно : ГрГМУ, 2015. – 252 с.

13. Лелевич, В. В. Алкоголь и мозг (метаболические аспекты) / В. В. Лелевич, С. В. Лелевич, А. Г. Виницкая. – Гродно : ГрГМУ, 2019. – 244 с.

14. Лелевич, С. В. Метаболические аспекты алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич, В. В. Лелевич. – Гродно : ГрГМУ, 2024. – 164 с.