

МНОГОФАКТОРНЫЙ ПОДХОД ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИЗУЧЕНИИ АЛКОГОЛИЗМА (ОБЗОР)

Лелевич В.В.

*Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь*

Алкогольная зависимость является одной из главных текущих угроз здоровью и безопасности людей во многих странах. Затраты на медицинские и социальные последствия, связанные с массовым употреблением алкоголя, являются значительным бременем для бюджетов государств. Все это заставляет настойчиво искать и пытаться обосновать причины злоупотребления алкоголем. Представления о патогенезе алкоголизма претерпели в последнее время определенную эволюцию в связи с достижениями в области наркологии, биохимии, нейробиологии, молекулярной биологии [1]. Важным в практическом отношении является изучение токсического действия этанола на отдельные органы и ткани, анализ метаболических отклонений, патогномоничных для алкогольной интоксикации, поиск эффективных способов ее коррекции [2]. Многочисленность существующих взглядов на патогенез алкоголизма указывает на особую важность выбора правильного методологического подхода к экспериментальному его изучению [3].

Биологическая основа действия алкоголя на организм человека и животных в основном идентична, что указывает на правомочность экспериментального изучения данной патологии. Исследование отдельных звеньев патогенеза алкоголизма с использованием разных методических подходов дает возможность выявить существенные биологические факторы заболевания на уровне метаболических систем, эндокринных расстройств, нейромедиаторных отклонений, медиации нервных импульсов в ЦНС и некоторых других факторов. Подобный комплексный подход позволяет дифференцированно оценить вклад тех и иных систем организма в формирование и развитие алкогольной зависимости [4].

Практически все результаты по экспериментальному изучению алкоголизма были получены при проведении однофакторных или классических экспериментов, где единственным воздействующим фактором является алкоголь. Данный подход позволяет детально изучить непосредственные эффекты алкоголя на исследуемые параметры с учетом дозы и длительности воздействия. Но анализ современных взглядов на патогенез алкоголизма с одной стороны, а также большая группа разнообразных факторов (психологических, экологических, профессиональных, химических и др.), наслаивающихся на алкоголизацию с другой, указывают на более корректное использование в экспериментальной наркологии многофакторных экспериментов [5].

Для более детального понимания сути разного методологического подхода в изучении алкоголизма необходимо более детально остановиться на принципиальной разнице однофакторных и многофакторных экспериментов. Во-первых, следует отметить, что использование экспериментов при изучении

многофакторных зависимостей применяются в практике биологических исследований все еще достаточно редко [6]. Несмотря на то, что эффективность многофакторного экспериментирования была уже неоднократно показана, его освоение и применение в биологии и медицине идет медленно. Между тем, при изучении такого сложного процесса как алкогольная зависимость нельзя обойтись без постановки многофакторных экспериментов [7]. Широкому их внедрению в экспериментальную практику мешают многие причины, среди которых можно выделить высокую степень формализации, при которой за большим количеством воздействующих факторов теряется биологическая сущность изучаемого явления, кажущаяся сложность схем планирования и расчетов, отпугивающая исследователей с недостаточной математической подготовкой. В последние годы издано достаточное количество руководств по применению многофакторных подходов при решении задач описания и понимания сложных процессов в самых разных научных областях [8]. Однако, практика показывает, что большинство этих руководств оказываются невостребованными специалистами биологического и медицинского профиля.

Самый большой недостаток однофакторных экспериментов в том, что выводы, сделанные на их основе, даже после статистической обработки результатов справедливы только для строго фиксированных условий, в которых был проведен эксперимент. Это обстоятельство в значительной мере обесценивает однофакторный подход в изучении сложных процессов [6]. Логической политикой решения проблемы является проведение эксперимента в условиях действия на процесс сразу всей совокупности известных и управляемых факторов. В ряде случаев решение задачи в таком, самом общем виде, оказывается слишком громоздким и трудноосуществимым. Поэтому вначале ограничиваются изучением действия как правило двух факторов, играющих важную роль в формировании или развитии процесса. Такие двухфакторные эксперименты были апробированы на относительно простых биологических процессах – например синтез антибиотика микроорганизмами в зависимости от содержания в среде глицерина и аэрации среды [6]. При их проведении и дальнейшей математической обработке результатов было установлено существование межфакторных взаимодействий, появление которых приводит к нелинейности поверхности отклика даже в том случае, когда по каждому из факторов в отдельности зависимость функции отклика линейна.

Следует отметить те особенности, которыми эксперимент с двумя факторами принципиально отличается от однофакторного. Во-первых, это существование межфакторных взаимодействий, появление которых приводит к нелинейности ответа. При наличии такого взаимодействия оказывается невозможным однозначно характеризовать влияние одного из взаимодействующих факторов на процессе, не упоминая о том, на каком уровне находится второй фактор. Во-вторых, при выборе условий моделирования в сторону увеличения функции ответа недостаточно просто определить для каждого из факторов, как именно нужно изменять его уровень (понижать или повышать) [8]. Логично выбрать наиболее эффективное направление, при котором одновременное изменение уровней обоих факторов

приводило бы к наиболее резкому изменению изучаемого процесса. Иначе говоря, требуется одновременно изменять уровни обоих факторов в строго определенном соотношении даже в том случае, когда они действуют на процесс независимо друг друга, то есть, когда эффект взаимодействия отсутствует.

Более чем сорокалетний собственный опыт экспериментального изучения алкоголизма позволил сформировать достаточно широкие компетенции в этой области. В экспериментальной практике использовались различные модели алкогольной мотивации, острой и хронической алкогольной интоксикации, алкогольного абстинентного синдрома [9,10]. Были разработаны модификации уже существующих экспериментальных ситуаций, а также предложены и запатентованы принципиально новые модели (прерывистой алкогольной интоксикации) [11,12]. Все эти исследования проводились в условиях однофакторного эксперимента – воздействия алкоголя в различных дозировках, способах введения, длительности действия. Критический анализ полученных результатов привел к пониманию несоответствия моделируемых ситуаций с условиями алкоголизации в человеческой популяции. Там она часто наслаивается на такие сопутствующие факторы как стресс, гиподинамия, экологически неблагоприятные факторы, воздействие ксенобиотиков и лекарственных средств, никотин, отклонения пищевого поведения, соматическая патология. Все эти сложные сочетания не принимались во внимание при проведении классических однофакторных экспериментов.

В этой связи нами, начиная с 2015 года, стали внедряться в экспериментальную практику двухфакторные эксперименты, где исследовалось воздействие двух наиболее часто встречающихся факторов: алкоголь – гиподинамия, алкоголь – стресс, алкоголь – голодание. Первым в этом ряду было моделирование алкогольной интоксикации на фоне гиподинамии. Хорошо известна тенденция к резкому снижению уровня активности людей в современном обществе. Это связано в первую очередь с автоматизацией производства, распространением транспорта, появлением профессий со сниженным уровнем мышечной активности.

По оценкам ВОЗ примерно у 60% населения физическая активность ниже уровня, необходимого для поддержания и сохранения здоровья. При гиподинамии происходит нарушение работы не только мышечной ткани, но и других систем – сердечно-сосудистой, эндокринной, ЦНС. В этой связи естественный интерес вызывает изучение особенностей метаболических отклонений, вызываемой алкогольной интоксикацией на фоне гиподинамии. Гиподинамию у крыс вызывали путем их помещения в специальные клетки – пеналы на сроки от 7 до 28 суток. Затем у этих животных воспроизводили различные варианты алкогольной интоксикации (острой, хронической) или алкогольный абстинентный синдром. Было установлено, что эффекты острой алкогольной интоксикации при гиподинамии на показатели дофаминергической нейромедиаторной системы зависят от ее длительности и проявляются в большей степени в стриатуме, чем в гипоталамусе [13]. Острая алкогольная интоксикация после семидневной гиподинамии приводит к снижению уровня

дофамина, а на фоне 28-дневной гиподинамии – к повышению содержания норадреналина, адреналина и дофамина в гипоталамусе.

Еще одним переменным фактором, часто встречающимся в повседневной жизни, является дисбаланс питания, в частности голодание. Проблема влияния голодания на различные показатели обменных процессов в организме животных и человека продолжает привлекать внимание многих исследователей. Теоретический интерес изучения полного голодания связан с исследованием на его примере адаптации организма к условиям эндогенного питания. Существует ряд естественных причин повышенного интереса к данной проблеме. Во-первых, человек может оказаться в условиях голода в силу случайных событий – стихийного бедствия, несчастного случая и т.д. Во-вторых, лечебное голодание нередко используется в медицинской практике при лечении ряда заболеваний, в том числе и в психиатрии. В-третьих, факторы вынужденного голодания сопутствуют целому ряду заболеваний различного генеза. В связи с этим вполне понятна вероятность наложения алкогольной интоксикации на период голодания в реальных условиях. Исходя из вышесказанного актуальным является моделирование сочетанного воздействия алкоголя и голодания, что позволит выявить ранее неизвестные сведения о сложных взаимодействиях данных факторов при их сочетанном воздействии на организм.

Нами проведено изучение нейромедиаторных систем головного мозга крыс при острой алкогольной интоксикации на фоне 3 и 7-суточного голодания. Логическим продолжением двухфакторных экспериментов при изучении метаболических нарушений, индуцируемых алкогольной интоксикацией, является комбинированное воздействие алкоголя и стресса. На современном этапе развития экспериментальной и клинической медицины стресс и сопровождающие его коморбидные патологии, также как депрессивные, фобические и тревожные состояния, считаются функциональной основой для целого ряда психосоматических заболеваний. Подобные расстройства являются довольно распространенным дезадаптивным феноменом, который встречается у 50-70% населения ряда стран [14]. В силу разнообразия причин, приводящих к стрессовой ситуации, невозможно создать универсальную модель, восстанавливающую все многообразие физиологических и биохимических механизмов, отвечающих на авersive стимулы различной природы. В силу этого выбор оптимальной модели зависит от целей и задач исследований и полностью остается за экспериментатором.

Нами была выбрана ситуационная стрессовая модель, включающая плавание животных в холодной воде, которая уже давно применяется в экспериментальной практике [15]. Эффекты острой алкогольной интоксикации изучались у крыс, подвергавшихся процедуре плавания в течение 5 суток, а хроническую (7-дневную) алкоголизацию воспроизводили на фоне 7-суточного периода плавания. Результаты, полученные в вышеперечисленных двухфакторных экспериментах, в ряде случаев существенно отличаются от таковых при воздействии только одного алкоголя. Получены новые, ранее

неизвестные сведения, указывающие на сложный механизм взаимодействия этих факторов при их сочетанном воздействии на организм.

Таким образом, применение многофакторного подхода является качественно новым этапом в экспериментальном изучении алкоголизма. При этом исследователя интересует действие не одного изолированного фактора (алкоголя), которое в реальных условиях встречается редко, а влияние сочетания различных, реально существующих комбинаций факторов. Используя в дальнейшем особые методики статистической обработки данных, позволяющие изучить эффективность совместного полифакторного воздействия (дискриминантный анализ), можно установить вклад каждого фактора в изменение изучаемого явления. В итоге расширяется возможность более глубокого и адекватного понимания возникновения и развития патологических процессов полиэтиологического характера, к которым относится алкогольная зависимость.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидоров, П. И. Соматогенез алкоголизма / П. И. Сидоров, Н. С. Ишеков, А. Г. Соловьев. – М. : Медпресс-информ, 2003. – 224 с.
2. Лелевич, С. В. Метаболические аспекты алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич, В. В. Лелевич. – Гродно : ГрГМУ, 2024. – 164 с.
3. Лелевич, В. В. Реалистичный подход к экспериментальному изучению алкоголизма / В. В. Лелевич // Актуальные проблемы медицины : сб. материалов науч.-практ. конф., 24 янв. 2020 г. / Гродн. гос. мед. ун-т. ; редкол.: В. А. Снежицкий [и др.]. – Гродно, 2020. – С. 425–428.
4. Лелевич, С. В. Центральные и периферические механизмы алкогольной и морфиновой интоксикации / С. В. Лелевич. – Гродно : ГрГМУ, 2015. – 252 с.
5. Лелевич, В. В. Экспериментальное изучение алкоголизма с позиций сложных комбинированных воздействий с другими экстремальными факторами / В. В. Лелевич // Актуальные проблемы медицины : сб. материалов итоговой науч.-практ. конф., 28-29 янв. 2021 г. / Гродн. гос. мед. ун-т. ; редкол.: Е. Н. Кроткова [и др.]. – Гродно, 2021. – С. 499–502.
6. Максимов, В. Н. Многофакторный эксперимент в биологии / В. Н. Максимов. – М. : Изд-во МГУ, 1980. – 280 с.
7. Лелевич, В. В. Методологические аспекты экспериментального изучения алкоголизма / В. В. Лелевич // Биохимия и молекулярная биология. – 2022. – № 1. – С. 110–113.
8. Макаричев Ю. А. Методы планирования эксперимента и обработки данных / Ю. А. Макаричев, Ю. Н. Иванников. – Самара : Самар. гос. тех. ун-т, 2016. – 131с.
9. Лелевич, В. В. Современное состояние исследований в области экспериментальной наркологии / В. В. Лелевич, С. В. Лелевич // Актуальные медико-биологические проблемы алкогольной и других химических зависимостей : сб. ст. междунар. науч.-практ. конф., Гродно, 3-4 окт. 2019 г. / НАН Беларуси ; гл. ред. И. Н. Семененя. – Минск, 2019. – С. 114–119.

10. Лелевич, С. В. Алкоголь и углеводный обмен / С. В. Лелевич, В. В. Лелевич – Гродно : ГрГМУ, 2018. – 140 с.
11. Лелевич, В. В. Новые подходы в моделировании алкогольной интоксикации / В. В. Лелевич, А. Н. Бородинский, О. В. Артемова // Современные аспекты изучения алкогольной и наркотической зависимости : сб. статей междунар. симпозиума, Гродно, 22-24 апр. 2004 г. / Ин-т биохимии ; гл. ред. В. В. Лелевич. – Гродно, 2004. – С. 86–90.
12. Патент ВУ 14289, МПК У09В23/00 (2009). Способ моделирования прерывистой алкогольной интоксикации у крыс в эксперименте : № а 20081394 : заявлено 30.06.2010 : опубл. 30.04.2011 / Лелевич В. В., Лелевич С. В. ; заявитель Гродн. гос. мед. ун-т. – 3 с.
13. Мамедова, А. Е. Дофаминергическая система гипоталамуса и стриатума головного мозга крыс при комплексном воздействии гиподинамии и острой алкогольной интоксикации / А. Е. Мамедова, В. В. Лелевич, Е. М. Дорошенко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2021. – Т. 19, № 4. – С. 428–433.
14. Косолапов, В. А. Моделирование стресса в эксперименте / В. А. Косолапов, И. А. Трегубова // Лекарственный вестник. – 2022. – Т. 23, № 2. – С. 17–19.
15. Милютин, Н. П. Свободорадикальный механизм развития холодового стресса у крыс / Н. П. Милютин, Т. И. Бондаренко, Т. А. Шустапова // Российский физиологический журнал. – 2004. – № 1. – С. 73–82.

ПРАКТИКО–ОРИЕНТИРОВАННОЕ ИЗУЧЕНИЕ БИОХИМИИ В МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ (ОБЗОР)

Лелевич В.В.

*Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь*

Практико–ориентированный подход является основополагающим для современного медицинского образования. Структура и содержание подготовки медицинских кадров являются отражением интеграционных медико – педагогических процессов, обеспечивающих развитие медицинского образования, выраженных в идеях гуманизации, непрерывности обучения и в компетентностном подходе к обучению [1]. В современном понимании и уровне развития науки невозможно освоить медицинскую специальность один раз и на всю трудовую деятельность, так как внедряются новые технологии, происходит быстрый рост знаний и умений, и возрастает потребность в квалифицированных специалистах. Компетентность и профессионализм специалистов – это основные требования современного работодателя. Будущему медицинскому работнику важно осознать практическую значимость изучаемого материала, понять перспективу своей профессиональной деятельности, овладеть