

УДК 612.015.32 [(616.89.–008.441): 612.27]

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА ЭТАНОЛА ПРИ ФАРМТЕРАПИИ АЛКОГОЛИЗМА

Т.Н. ПЬЖИК, К.Б.Н., ДОЦЕНТ

Кафедра общей и биоорганической химии

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

В статье обсуждаются эффекты дисульфирама и его сочетания с этанолом на активность ферментов синтеза ацетальдегида из треонина и фосфоэтанолamina в печени крыс.

Ключевые слова: ацетальдегид, дисульфирам, крысы, печень, треонинальдолаза, фосфоэтанолaminлиаза, этанол.

The effects of disulfiram and its combination with ethanol on the activity of enzymes of acetaldehyde synthesis from threonine and phosphoethanolamine in the rat liver are discussed in the article.

Key words: acetaldehyde, disulfiram, rats, liver, threonine aldolase, phosphoethanolamine lyase, ethanol.

Значительные объемы производства спиртных напитков, их широкий ассортимент предопределяют массовость потребления, что создает дополнительные проблемы как для каждого пьющего, так и для его семьи и общества. Кроме возможности острых отравлений алкоголем и различными суррогатами, чрезвычайную опасность при длительном неумеренном потреблении представляет развитие физической и психической зависимости в виде хронического алкоголизма. Наряду с проведением разъяснительной работы по пропаганде здорового образа жизни среди различных категорий населения, весьма важным представляется и лечение данного заболевания. Наличие многочисленных методов терапии, отсутствие среди них достаточно эффективных требуют углубленного изучения этой патологии, что имеет не только фундаментальную, но и практическую значимость.

Дисульфирам (синонимы: тетурам, антабус, эспераль) широко применяется в клинике в качестве сенсбилизирующего к алкоголю средства. Постулируется способность препарата подавлять активность альдегиддегидрогеназы (АльДГ) и эффективно повышать в крови и тканях концентрацию ацетальдегида – одного из ключевых медиаторов индуцированных алкоголем повреждений [2]. Несмотря на то, что дисульфирам – алкогольная реакция может приводить к тяжелым для больного изменениям в деятельности организма, на сегодняшний день, по мнению специалистов, без сенсбилизирующего лечения мы обойтись не можем [1]. Следовательно, дальнейшее использование дисульфирама настоятельно требует детального изучения его влияния на обмен веществ и выявления тех биохимических осложнений, которые могут при этом возникать. В предыдущих исследованиях отмечалось, что уровень ацетальдегида является интегральным показателем, зависящим не только от интенсивности деградации, но и от адаптивных изменений активности ферментов его продуцирующих [6].

Экспериментально изучалось влияние дисульфирама на активность фосфоэтанолaminлиазы

(ФЭЛ) и треонинальдолазы (ТА) в печени крыс в интактных условиях и при введении этанола. ФЭЛ и ТА – пиридоксальфосфат-зависимые ферменты, катализирующие реакции расщепления фосфоэтанолamina и треонина соответственно. Продуктом обеих реакций является ацетальдегид.

Материалы и методы

С целью дифференциации прямого действия дисульфирама на активность исследуемых ферментов и эффектов, опосредуемых накапливающимся в организме ацетальдегидом, опыты проводили на интактных, а также получавших этанол белых крысах-самцах массой 120-140 г. Дисульфирам (200 мг/кг) вводили через зонд внутривентриально в виде крахмальной суспензии в течение 3 дней. Этанол в виде 20 % раствора вводили внутривентриально из расчета 2 г/кг на 30 мин. Гомогенаты печени готовили на буфере, содержащем 0,1 М трис-НСI (рН 7,8) и 10^{-3} моль дитиотреитола, в стеклянном гомогенизаторе с тефлоновым пестиком. Гиалоплазматическую фракцию получали центрифугированием гомогената при 105 тыс. г в течение 60 мин на центрифуге VAC 601. Активность ФЭЛ и ТА определяли в гиалоплазматической фракции хроматографически по прибыли ацетальдегида [3]. Белок определяли по методу Lowry et al. [7].

Результаты и обсуждение

Введение дисульфирама не оказывало влияния на активность исследуемых ферментов в печени интактных крыс (таблица), что, по-видимому, указывает на отсутствие какого-либо неспецифического эффекта препарата в указанной дозе в отношении исследуемых белковых структур. Этанол (2 мг/кг) не изменял активности ТА, что согласуется с ранее полученными результатами [6], и несколько активировал ФЭЛ. Имеющиеся в литературе данные позволяют полагать, что активация ФЭЛ может быть обусловлена возросшим уровнем фосфоэтанолamina, гидролитическое расщепление которого подавляется экзогенным этанолом [5].

Таблица - Активность ФЭЛ и ТА (нмоль/мг белка/мин) в печени крыс после введения дисульфирама и этанола

№ п/п	Группы	ФЭЛ	ТА
1	Контроль	0,15 ± 0,01	0,5 ± 0,07
2	Дисульфирам	0,18 ± 0,04	0,6 ± 0,08
3	Этанол	0,20 ± 0,03*	0,5 ± 0,06
4	Дисульфирам + Этанол	0,16 ± 0,02	0,7 ± 0,04**

Примечание: * P < 0,1 по отношению к группе 1; ** P < 0,05 по отношению к группам 1 и 3.

При комбинированном введении дисульфирама и этанола, когда активность АльДГ угнетается максимально, а концентрация ацетальдегида возрастает наиболее эффективно [6], обнаружилась активация ТА. Не исключено, что увеличение активности фермента может быть связано со способностью этанола и ацетальдегида угнетать активность треониндегидрогеназы – фермента, которому принадлежит главная роль в метаболизме треонина в физиологических условиях [4]. Важно отметить также, что с активацией ТА связывают накопление ацетальдегида и возникновение патологических изменений у крыс с поврежденной печенью [8], что согласуется с известной функциональной гепатотоксичностью дисульфирама в сочетании с этанолом.

Полученные данные позволяют в некоторой степени предположить, что влияние дисульфирама на активность ТА может быть опосредовано в большей степени тем путем ацетальдегида, внешним источником которого является этанол.

Литература

1. Современная концепция наркологических заболеваний // Лекции по наркологии / Н.Н. Иванец [и др.]; под ред. Н.Н. Иванца. – М.: Медпрактика, 2001. – 34 с.
2. Метаболические предпосылки и последствия потребления алкоголя / Ю.М. Островский [и др.]. - Минск: Наука и техника, 1988. – 233 с.

3. Пыжик, Т.Н. Газохроматографический метод определения активности О-фосфорилэтанолламин лиазы в печени крыс / Т.Н. Пыжик, Д.Ю. Герашенко, Ю.М. Островский // Весці АН БССР. – 1991. – № 6. – С. 45-47.

4. Bird, M.I. Metabolic homeostasis of L-threonine in the normally-fed rat / Importance of liver threonine dehydrogenase activity / M.I. Bird, P.B. Nunn // Biochem. J. – 1983. – Vol. 214. – P. 687-694.

5. Fleshood, H.L. The metabolism of O-phosphorylethanolamine in animal tissues / H.L. Fleshood, H.C. Pitot // J. Biol. Chem. – 1970. - Vol. 245. – P. 4414-4420.

6. Influence of pyruvate, threonine and phosphoethanolamine on activities of some acetaldehyde-producing enzymes / D. Gerashchenko [et al.] // Alcohol and Alcologism. – 1993. – Vol. 28, N 4. – P. 437-447.

7. Protein measurement in the Folin phenol reagent / O.H. Lowry [et al.] // J. Biol. Chem. – 1951. – Vol. 193, N 1. – P. 265-275.

8. High levels of acetaldehyde in nonalcoholic liver injury after threonine or ethanol administration / X.-L. Ma [et al.] // Hepatology. – 1989. – Vol. 10. – P. 933-940.

Summary

EXPERIMENTAL INVESTIGATION OF ETHANOL METABOLISM IN ALCOHOLISM TREATMENT

T. N. Pyzhik

Grodno State Medical University

Activation of threonine aldolase in the rat liver 30 min after the injection of ethanol (2 g/kg) against a background of disulfiram treatment (200 mg/kg during 3 days) indicates the increase of acetaldehyde accumulation which may be based on the inhibition of threonine dehydrogenase as the major enzyme of threonine utilization under physiological conditions. Thus, the reaction catalyzed by threonine aldolase may be involved in the well-known hepatotropic and aversive action of disulfiram.

Поступила 28.06.07