

УДК 616.89 – 008.441.13 – 003.96 – 092

## РЕАКЦИЯ АДАПТАЦИИ К АЛКОГОЛЮ КАК ОСНОВА ПАТОГЕНЕЗА АЛКОГОЛИЗМА

Д.А. Маслаков, А.В. Лелевич, Э.И. Троян

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

*В статье выносятся на публичное обсуждение некоторые вопросы механизма развития алкоголизма.*

**Ключевые слова:** алкоголизм, гипоксия, болезни адаптации.

*Some problems of the alcoholism development mechanism are raised for public discussion in this article.*

**Key words:** alcoholism, hypoxia, adaptation diseases.

Для выяснения роли реакций адаптации к этанолу в патогенезе алкоголизма необходимо рассмотреть эти реакции с учетом работ Г. Селье [6]. Несмотря на более чем столетнюю историю изучения алкоголизма, его патогенез до настоящего времени не полностью раскрыт. Мы уже рассматривали в своих работах некоторые вопросы патогенеза алкоголизма [3, 5], однако по разным причинам дискуссия на эту тему не состоялась.

Дальнейшие наши исследования подтверждают сделанные в статье предположения. Вероятно, дискуссия будет более активной, если мы построим статью в виде вопросов и ответов. В этом случае на поставленный вопрос каждый участник дискуссии сможет дать свой обоснованный ответ.

**Вопрос:** Какие обменные нарушения возникают во время абстинентного синдрома (синдрома отмены) при алкоголизме?

**Ответ:** Развивается гипоксия. Об этом свидетельствуют клинические данные, в частности, широкое применение в больницах (в том числе в больницах г. Гродно) сеансов гипербарической оксигенации, дающих временное улучшение состояния больного алкоголизмом. При анализе механизмов возникновения всех видов гипоксии ведущую роль следует отдать первично-тканевой гипоксии.

**Вопрос:** Каковы механизмы возникновения тканевой гипоксии?

**Ответ:** Для решения этого вопроса использованы нейтрофилы крови больных алкоголизмом в период абстинентного синдрома. Нейтрофилы имеют два пути снабжения энергией: гликолитический и окислительного фосфорилирования. В зависимости от условий тот или иной путь может

доминировать. О функции их можно судить по фагоцитозу. Нами установлено, что фагоцитарная активность нейтрофилов у больных алкоголизмом в период абстинентного синдрома была угнетена, а при инкубации крови *in vitro* с этанолом в концентрации 0,2 - 0,6% наступала нормализация фагоцитарной активности нейтрофилов [3]. Очевидно, активность ферментов биологического окисления нейтрофилов зависит от концентрации алкоголя в среде.

**Вопрос:** В чем целесообразность таких изменений активности ферментов биологического окисления нейтрофилов?

**Ответ:** Такие ферменты способны функционировать в условиях высокого содержания алкоголя, ослабляя повреждающее действие этанола и предупреждая развитие дегенеративных изменений. Алкоголь из фактора, нарушающего гомеостаз, в значительной степени превращается в активатор ферментов.

**Вопрос:** Изменяется ли при этом генный аппарат клетки?

**Ответ:** В литературе имеются данные, что при хроническом поступлении алкоголя в организм человека могут происходить изменения в генном аппарате митохондрий головного мозга и сердца [9]. Мы считаем, что основой возникновения алкоголизма у «бытового пьяницы» является мутационная изменчивость генов.

**Вопрос:** Если наблюдается мутационная изменчивость генов, то она должна передаваться по наследству?

**Ответ:** Вопрос о передаче по наследству предрасположенности к алкоголизму решается положительно и даже включен в учебник для студентов

**МАСЛАКОВ Дмитрий Андреевич** – профессор кафедры патофизиологии, заслуженный деятель науки Республики Беларусь, доктор медицинских наук, профессор, e-mail: mne@grsmi.unibel.by;

**ЛЕЛЕВИЧ Анна Владимировна** – аспирант кафедры патофизиологии, e-mail: mne@grsmi.unibel.by;

**ТРОЯН Элина Ивановна** – ст. преподаватель, кандидат биологических наук, e-mail: elina8560@mail.ru

медицинских вузов: «...риск развития алкоголизма у детей алкоголика – 50%» [4].

**Вопрос:** Где происходит мутационная изменчивость: в генах ядра или митохондрий?

**Ответ:** Известно, что митохондриальный геном в 10-20 раз менее стабилен, чем ядерный [1]. Это увеличивает вероятность возникновения генных мутаций в митохондриях.

**Вопрос:** В организме много защитных реакций. Почему организм в этот процесс вовлекает гены?

**Ответ:** При хроническом поступлении алкоголя в организм включаются защитные реакции: уменьшается его всасывание в желудочно-кишечном тракте [7], усиливается окисление, снижается проницаемость клеточных и субклеточных мембран для алкоголя [8, 9, 10], повышается выведение легкими и почками и др. [2]. У больных, несмотря на активацию этих и других механизмов защиты, уровень алкоголя остается высоким, приводя к нарушению гомеостаза организма и изменениям в генном аппарате. Измененные гены приобретают свойства кодировать ферменты, которые активируются в среде с повышенным содержанием алкоголя.

**Вопрос:** Все ли ткани подвержены в равной степени таким изменениям?

**Ответ:** Подобные изменения в первую очередь должны затрагивать головной мозг в силу его наибольшей чувствительности к гипоксии.

**Вопрос:** Какой из методов лечения алкоголизма является ведущим в настоящее время?

**Ответ:** Ведущей остается отмена алкоголя. Следует учитывать, что генетически обусловленные заболевания, возникающие вследствие адаптации организма к хроническому поступлению веществ, нарушающих гомеостаз, необходимо выделить в отдельную группу. Особенностью адаптационных изменений генов является возможность их репрессирования. Репрессия, вероятно, протекает по общеизвестной схеме: ген-регулятор с помощью генов-репрессоров подавляет активность гена-оператора, вследствие чего цистроны (структурные гены) прекращают кодировать измененные ферменты дыхательной цепи. Однако мутационно измененный генный аппарат не исчезает, в связи с чем даже однократный прием алкоголя через несколько лет может привести к алкоголизму.

**Вопрос:** Чем отличается «бытовой пьяница» от больного алкоголизмом по характеру тканевого окисления?

**Ответ:** Предполагается, что у «бытового пьяницы» в связи с хроническим поступлением алкоголя, его образование в кишечнике замедляется. Кроме этого, возникшие защитные реакции замедляют участие алкоголя в обменных процессах (формирование мембран клеток, их органелл и др.). Это усиливает стремление у «бытового пьяницы» принять алкоголь. Генный аппарат при этом существенно не меняется. У больных алкоголизмом при отсутствии этанола падает активность ферментов тканевого окисления, этанол приобретает в результате генных изменений функцию – активатора ферментов тканевого окисления (возможно и других), что сильно отягощает синдром его отмены.

**Вопрос:** Какие возможные пути повышения активности ферментов дыхательной цепи у больных алкоголизмом, кроме введения алкоголя?

**Ответ:** Этот вопрос в настоящее время изучается. Возможно, что для лечения абстинентного синдрома будут использоваться препараты с антигипоксическим действием. В настоящее время в этих случаях нужно шире применять препараты, снижающие чувствительность центральной нервной системы к кислородному голоданию.

**Вопрос:** Почему при приеме больших доз алкоголя в молодом возрасте алкоголизм развивается быстрее и имеет высокую прогредиентность течения?

**Ответ:** В молодом возрасте механизмы адаптации к действию алкоголя и ряду других веществ, нарушающих гомеостаз, гораздо более активны, чем в пожилом.

**Вопрос:** Чем объяснить развитие синдрома физической зависимости – неудержимого употребления этанола при алкоголизме?

**Ответ:** Алкоголь у больного алкоголизмом является активатором ферментов дыхательной цепи. При снижении уровня алкоголя развивается тканевая гипоксия и возникает энергетический голод, что может быть устранено приемом алкоголя.

**Вопрос:** Каков механизм повреждения органов при алкоголизме?

**Ответ:** Каждый орган имеет не только общие, но и характерные ему механизмы повреждения, в связи с чем их целесообразно рассматривать отдельно, а все нарушения рассматривать как «нарушения гомеостаза».

**Вопрос:** У некоторых больных алкоголизмом протекает в виде истинного запоя. Чем это объяснить?

**Ответ:** Мы не изучали патогенез такого вида

алкоголизма. Возможно, возникшие во время истинного запоя очень высокие концентрации алкоголя в организме способны временно репрессировать мутационно измененные гены.

**Вопрос:** Является ли механизм перестройки на генетическом и ферментном уровнях специфическим только для алкоголизма?

**Ответ:** Нет, это один из законов биологии, который проявляется при хроническом поступлении веществ, нарушающих гомеостаз, в том числе и наркотиков.

**Вопрос:** Можно ли полностью излечить алкоголизм?

**Ответ:** В последнее время разработаны и апробируются методы коррекции генетических дефектов, однако широко они будут внедрены в практику здравоохранения через длительный период времени. Учитывая, что мутационно измененные гены поддаются репрессии, можно надеяться на полное выздоровление при алкоголизме ранее других генных заболеваний.

**Вопрос:** Почему реакции адаптации как основа патогенеза алкоголизма в литературе обычно не рассматривается. В чем причина?

**Ответ:** Большинство исследователей считает, что при алкоголизме характер защитных реакций не меняется. С одной стороны, это правильно. Защитные реакции, которые были у «бытового пьяницы», остаются и при алкоголизме. Возникновение алкоголизма обычно связывают с нарушением функции головного мозга. На основании изменений концентрации катехоламинов, серотонина, гамма-аминомасляной кислоты и др. выдвигается нейромедиаторная гипотеза формирования алкоголизма. Имеется и ряд других гипотез. Мы считаем, что тканевые ферменты окислительного цикла, зависящие от уровня алкоголя в организме, возникают на путях адаптации организма к хроническому поступлению в организм больших количеств алкоголя, в связи с чем относим алкоголизм к болезням «адаптации». Возникновение болезней «адаптации» по Г.Селье связано с возникновением защитной реакции, которая является неадекватной ее вызывающим условиям. Она может являться более сильной, чем нужно, ослабленной или извращенной. В данном случае возникшая реакция в значительной степени защищает организм от нарушения его гомеостаза под действием этанола. Однако при отсутствии высоких концентраций этанола падает активность ферментов тканевого ды-

хания, вследствие чего и возникают основные симптомы алкоголизма. Учитывая описанный патогенез, алкоголизм является классическим примером болезней адаптации.

Мы понимаем, что ответы на некоторые вопросы имеют недостаточное экспериментальное подтверждение, но медицинские работники и биологи Республики Беларусь, изучающие алкоголизм, не имеют морального права откладывать еще на десятки лет решение этих вопросов алкоголизма.

Считаем, что общими усилиями мы сможем разработать мероприятия по улучшению терапии и профилактики алкоголизма.

#### Литература

1. Газиев А. И., Подлущий А. Я. Нестабильность митохондриального генома // Митохондрии в патологии: Материалы Всерос. рабочего совещания. – Пушино, 2001. – С. 51-53.
2. Кондрашенко В. Т., Скугаревский А. В. Алкоголизм. Минск: Беларусь, 1983. – 288 с.
3. Лелевич А. В., Троян Э. И. Влияние этанола в различных концентрациях *in vitro* на фагоцитарную активность нейтрофилов больных алкоголизмом. // Журн. Гроднен. гос. мед. ун-та. - 2003. - №3. - С. 17-19.
4. Литвицкий П. Ф. Учебник по патофизиологии. Т.1. – Москва, 2002. – 752 с.
5. Маслаков Д. А., Лелевич А. В. Вопросы патогенеза алкоголизма // Здравоохранение. – 2003. - № 8. – С. 32-33.
6. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. М.: Медицина. – 1960. – 284 с.
7. Стрельчук И. В. Острая и хроническая интоксикация алкоголем. – М.: Медицина, 1966. – 182 с.
8. Юсупова И. У., Остремский В. Д., Маркова М. Н. Изменение жирно-кислотного состава фосфолипидов эритроцитарных мембран при алкоголизме // Гематология и трансфузиология. – 1988. - № 2. – С. 37-42.
9. Teragaki M., Takeuchi K., Toda I. Point mutations in mitochondrial DNA of patients with alcoholic cardiomyopathy // Heart Vessels. – 2000. – Vol. 15. – P. 172-175.
10. Vanderkooi J. M., Fishkoff S., Chance B., Cooper R. A. Fluorescent probe analysis of the lipid architecture of natural and experimental cholesterol-rich membranes // Biochemistry. - 1974. - № 13. - P. 1589-1594.

#### Resume

#### THE ADAPTATION REACTION TO ETHANOL AS A BASIS OF ALCOHOLISM PATHOGENESIS

D.A. Maslakov, A.V. Lelewich, E.I. Troyan  
Grodno State Medical University

The tissue hypoxia which develops under sharp decrease of ethanol in the body is the master link of the alcohol withdrawal syndrome pathogenesis in alcoholism. In alcoholics alcohol activates substantially enzyme of tissue respiration. Such enzymes appear as a result of body adaptation to ethanol, and are coded by mutative changed genes. It allows us to relate alcoholism to adaptation diseases.