

ИТОГИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ ПРОБЛЕМ АЛКОГОЛИЗМА

**К 50-летию
Института биохимии
биологически активных соединений
НАН Беларуси
и 95-летию
его основателя академика
Ю.М. Островского**



Игорь Семенья,
директор Института биохимии
биологически активных соединений НАН
Беларуси, доктор медицинских наук,
профессор

Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси создан в 1970 г. в г. Гродно (первоначально – в форме Отдела регуляции обмена веществ АН БССР) благодаря усилиям мощного лидера – биохимика, профессора, а впоследствии академика НАН Беларуси, заслуженного деятеля науки БССР Юрия Михайловича Островского, и группы талантливых, целеустремленных научных и научно-педагогических работников Гродненского государственного медицинского института (ГрГМУ).

В основу научной деятельности Отдела было положено междисциплинарное изучение фундаментальных аспектов витаминологии и возможностей применения витаминов, их производных, а также антивитаминов в клинической практике с целью коррекции различных нарушений. С 1973 г. стало разрабатываться второе брендовое направление – исследование биохимических аспектов действия алкоголя на организм и развития алкогольной зависимости, а также возможностей коррекции различных нарушений, вызванных его злоупотреблением. Активная работа в этой области привела к созданию в сентябре 1990 г. на базе Института филиала Всесоюзного научного центра медико-биологических проблем наркологии Минздрава СССР, который



в 1992 г., после распада Союза, был реорганизован в лабораторию медико-биологических проблем наркологии при кафедре биохимии ГрГМУ.

Ю.М. Островский способствовал формированию в Институте ряда научных школ: коферментной витаминологии и нутрициологии члена-корреспондента А.Г. Мойсенка, некоферментной витаминологии профессора В.В. Виноградова, экспериментальной гепатопатологии и гепатоассоциированных внепеченочных заболеваний профессора В.У. Буко, нейрохимии и нейроморфологии алкоголизма профессора С.М. Зиматкина, биохимии и фармакологии аминокислот и их производных профессора Л.И. Нефедова, энзимологии профессора А.И. Воскобоева, биохимии злокачественного роста профессора Р.В. Требухиной.

Достижения в области алкогольной проблематики

За прошедшие 50 лет коллектив добился значительных успехов в изучении актуальных медико-биологических проблем алкогольной зависимости. По этой тематике было защищено 8 докторских и 22 кандидатские диссертации.

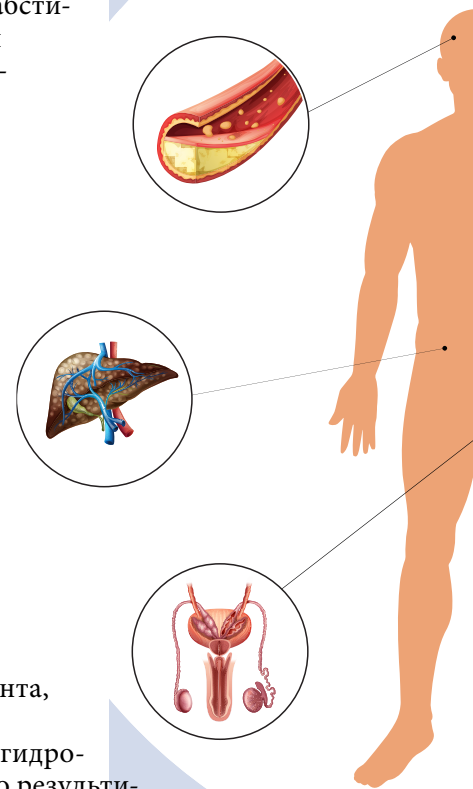
Сформулирована метаболическая концепция развития алкоголизма, суть которой в том, что эндогенные этанол (ЭЭ) и ацетальдегид являются естественными компонентами метаболизма и создают состояние функционального комфорта при их физиологических концентрациях в организме, а их врожденная, генетическая недостаточность приводит к предпочтительному потреблению экспериментальными животными растворов этилового алкоголя вместо воды в условиях свободного выбора. Уровень ЭЭ в тканях «пьющих» крыс (особенно самок) значительно ниже, чем у «непьющих», что связано с уменьшением его синтеза в печени. Факторы, снижающие потребление этанола (тиамин, тиаминдифосфат, холин, рибофлавин, глутамин), повышают содержание ЭЭ в тканях в результате уменьшения его распада, и, наоборот – причины, увеличивающие его потребление (недостаточность тиамина, введение тетрагидроизохинолинов, голодание, стресс), снижают его количество в тканях за счет угнетения его синтеза или активации катаболизма. Таким образом, существует обратная связь между уровнем эндогенного этанола и потреблением алкоголя. Хронический его прием приводит к нарушению нормальной работы биохимических систем обмена ЭЭ, что сопровождается понижением его

содержания. Это объясняет развитие алкогольной зависимости: употребление экзогенного этанола для покрытия искусственно сформированного его дефицита и, соответственно, создания состояния психического и физического комфорта [4, 12, 22, 23]. Статья Ю.М. Островского с изложением этой концепции, опубликованная в 1986 г. в журнале «Alcohol» (США), вызвала огромный интерес.

Значительный вклад в образование эндогенного этанола вносит микрофлора толстого кишечника. По уровню ЭЭ можно прогнозировать выраженность алкогольного предпочтения и тяжесть абстинентных проявлений у пациентов с зависимостью. Выявлены взаимосвязанные циркадные колебания этого показателя, концентрации 11-оксикортикостероидов в крови и тканях у крыс и величины добровольного потребления животными алкоголя [3, 16].

Исследованы особенности топографического распределения в головном мозге каталазы как основного фермента, окисляющего этанол в мозге, и альдегиддегидрогеназы. Показано, что результирующий эффект действия алкоголя на мозг зависит от локального соотношения активности этих ферментов. Избыток ацетальдегида ведет к нарушениям функции, повреждению и гибели клеток, а его недостаток инициирует влечение к выпивке. Активация альдегиддегидрогеназы при хроническом введении алкоголя может рассматриваться как один из механизмов приобретенной устойчивости к нему. Установлена важная роль цитохрома P450 2E1 в окислении этанола в мозге [5, 24].

Генетические линии крыс, предпочитающих и отвергающих алкоголь, различаются по особенностям распределения и обмена отдельных ами-



нокислот в правом и левом полушариях, стволе мозга и мозжечке. У чувствительной к алкоголю линии в левом полушарии и стволе мозга обнаружено преобладание тормозных аминокислот (гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), глицина, таурина) над возбуждающими (аспартат, глутамат). Крысы, отвергающие алкоголь, используют для защиты ЦНС от нейротоксического действия ацетальдегида преимущественно лизин, а чувствительные к нему – гистидин [14, 16].

Изучено состояние ряда нейротрансмиттерных систем мозга при алкогольной интоксикации. Выявлено модулирующее влияние центральных гистаминергических систем на обмен дофамина и серотонина в мозге в условиях действия этанола, исследована роль центральных холинергических систем в механизмах предпочтения и толерантности к этанолу и др. [7, 11, 16, 19].

Установлено, что «пьющие» животные отличаются от «непьющих» по ряду показателей углеводного, белкового и липидного обменов, а также содержанию свободных аминокислот в печени (таурин, треонин), плазме крови (орнитин), моче (таурин, аспартат).

В печени «пьющих» крыс снижено содержание глюкозо-6-фосфата и фруктозо-6-фосфата, что рассматривается как частичный субстратный голод в рамках углеводного обмена, и содержание общих липидов за счет фосфолипидной фракции, хотя синтез липидов у них протекает более интенсивно [10, 13, 16].

Исследован метаболизм углеводов и кетоновых тел при алкогольной интоксикации в условиях введения ингибиторов алкоголь- и альдегиддегидрогеназ. Установлено, что эффекты этанола в отношении обмена углеводов и кетоновых тел опосредуются ацетальдегидом. Значитель-

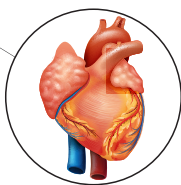
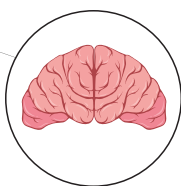
ное повышение концентрации ацетона в крови и моче у лиц с алкогольной зависимостью, принимающих дисульфирам, может быть использовано для контроля за приемом препарата [16].

Сформулирована гипотеза участия незаменимых жирных кислот (НЖК) и простагландинов (ПГ) в патогенезе алкогольного поражения печени. Ее суть сводится к тому, что хроническая алкогольная интоксикация приводит к недостаточности НЖК (снижается их потребление с пищей вследствие угнетения аппетита, нарушается всасывание в желудочно-кишечном тракте в результате развития воспалительных и других деструктивных процессов и т.д.) и, соответственно, ПГ, что в конечном итоге ведет развитию алкогольного гепатоза. Предложены подходы к профилактике и коррекции алкогольного поражения печени, направленные на устранение недостаточности НЖК и повышение содержания ПГ в органе [1].

Обнаружено, что различные отделы желудочно-кишечного тракта отличаются по чувствительности к действию алкоголя. Окислительное повреждение слизистой толстого кишечника ацетальдегидом является потенциальным фактором развития компенсаторной гиперрегенерации и в дальнейшем – канцерогенеза. В связи с тем, что естественная микрофлора толстого кишечника вносит значительный вклад в превращение этанола в ацетальдегид, она, тем самым, способствует увеличению локальной органотоксичности алкоголя и повышению риска малигнизации в слизистой оболочке [16].

При изучении влияния потребления этанола на семенники крыс установлено, что в ранние сроки после попадания спирта в организм проявляется антиоксидантный эффект, в более поздние – прооксидантный. Активация перекисного окисления липидов при острой и хронической алкогольной интоксикации может быть одним из пусковых механизмов угнетения биосинтеза тестостерона в семенниках [2].

Разработаны биохимические тесты для диагностики алкогольной зависимости, например совместное определение активностей алкогольдегидрогеназы, альдегиддегидрогеназы и гамма-глутамилтрансферазы. Выявлено, что показатели содержания в крови этанола, ацетальдегида, ацетата, метанола, ацетона, лактата и пирувата коррелируют с тяжестью алкогольного абстинентного синдрома у пациентов с зависимостью, наличием алкогольного делирия и влечением к алкоголю [16].



Установлено, что витамины (тиамин, рибофлавин, пиридоксин, пантотенат, никотинамид, фолиевая кислота) в повышенных дозах благоприятно влияют на обменные процессы при алкогольной интоксикации. Пантетин и кальция пантотенат заметно ускоряют выведение этанола из организма. У пациентов с зависимостью применение комплекса витаминов заметно улучшает функции печени. Установлена высокая эффективность комбинации глутамина, липоевой кислоты и ацетилцистеина как гепатопротекторного средства при алкогольной интоксикации и для лечения проявлений абстинентного синдрома, а также комбинации α -кетоглутарата, сукцината натрия и аспарагиновой кислоты при острой интоксикации и расстройствах, отмечаемых в постинтоксикационный период. Хорошие результаты получены при купировании алкогольного делирия с помощью пантетина и абстинентного синдрома лекарственным средством «Полиамин» (композиция 13 L-аминокислот), что позволило существенно сократить сроки и повысить эффективность лечения пациентов [9, 13–15].

Установлено, что синтетический гормон тиролиберин (трипептид) и его пентапептидный аналог (созданы в Институте биоорганической химии НАН Беларуси) обладают антиалкогольными, нейро- и гепатопротекторными свойствами, уменьшают потребление этанола экспериментальными животными в условиях сформированной мотивации к этому после лишения алкоголя, снижают проявления абстиненции, выраженность деструктивных морфологических изменений в коре больших полушарий и мозжечке у крыс при хронической алкогольной интоксикации [6].

Изучено гепатозащитное и антифиброзное (антициррозное) действие ряда субстанций растительного (бетулин, берберин, куркумин, масло огуречника лекарственного, сезамин, силимарин, хлорогеновая кислота и др.) и животного (урсодезоксихолевая, тауроурсодезоксихолевая кислоты и др.) происхождения, которые эффективны и при алкогольной болезни печени. Разработаны и выпускаются фармацевтической промышленностью Республики Беларусь «Биеносилим» (биен – комплекс этиловых эфиров ненасыщенных жирных кислот из липидов мицеллярного гриба *Entomophthora virulenta*; силимарин – смесь 4 изомеров флавонолигнанов плодов расторопши пятнистой) и «Урсаклин» (урсодезоксихолевая кислота). Институт принимал участие в разработке ряда лекарствен-

ных средств на основе высокоочищенных L-аминокислот и их производных, применяемых при лечении пациентов с алкогольной интоксикацией, в том числе при алкогольном поражении печени – «Таурин», «Лейцин», «Тавамин», «Триптофан», «Глицин», «Гексаминат», «Гепамин», «Нейрамин», «ГепталНАН» и др. [8, 11, 21].

Значительные достижения Института явились основанием для создания в 2015 г. на его базе Международного научного центра проблем алкоголизма. Установлены творческие связи Центра с Европейским и Международным обществами по биомедицинским исследованиям этой тематики, Национальным медицинским исследовательским центром психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского Минздрава России, и многими другими зарубежными организациями.

В последние годы спектр исследований Института дополнен эпидемиологическими аспектами алкопотребления и алкопатологии. Так, изучено влияние повышения цен на водку на уровень ее востребованности в Беларуси и России, структуры продажи спиртосодержащих напитков на уровень суицидов. Получены новые данные о ритмологических особенностях заболеваемости алкогольными психозами в Беларуси и т.д. [17].

Биохимия, молекулярная генетика и фармакотерапия алкогольной зависимости

В планах Института биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси продолжать исследования в области проблем алкоголизма и развивать следующие актуальные направления.

Изыскание средств, подавляющих алкогольную мотивацию, среди известных лекарственных препаратов, изучение механизмов их антиалкогольного действия и применения по новому показанию.

В рамках ГПНИ «Химические материалы и технологии» (подпрограмма «Фармакология и фармация») выполнено задание «Исследование представителей классов фибратов (фенофибрат, безафибрат), тиазолидиндионов (пиоглитазон) и бигуанидов (метформин) с целью снижения алкогольной зависимости» (2019–2020 гг.). Основные эффекты указанных лекарственных средств – гиполипидемический и антидиабетический – гипогликемический. Клинические наблюдения за пациентами, страдающими нару-

шениями липидного обмена, атеросклерозом, сахарным диабетом и принимающими соответствующие лекарства, позволили обнаружить новый эффект: подавление желания употреблять алкоголь. Один из возможных его механизмов – влияние на PPAR-рецепторы головного мозга, что и изучалось в рамках данного проекта [18].

Намечено также провести сравнительный анализ химического строения известных препаратов, способных снижать алкогольную мотивацию, и других лекарств, производящихся мировой фармацевтической промышленностью, в том числе с использованием компьютерного дизайна. Потребуется и изучение возможного антиалкогольного эффекта у известных лекарств, действующих на рецепторы, через которые опосредуется подавление алкогольной зависимости.

Поиск и исследование новых биологически активных веществ природного происхождения и соединений, полученных путем химического синтеза, с антиалкогольными свойствами:

- подавлением алкогольной мотивации;
- снижением выраженности похмельного синдрома;
- уменьшением токсического влияния алкоголя на организм.

Продолжится сотрудничество с Институтом биоорганической химии НАН Беларуси в области скрининга синтетических пептидов на предмет выявления антиалкогольных свойств и разработки на их основе новых препаратов.

Совместно с ИБОХ НАН Беларуси и НПЦ «ЛОТИОС» планируется создание производства нового лекарственного средства на базе пентапептидного аналога тиролиберина, обладающего кроме антиалкогольных свойств способностью подавлять развитие судорожного синдрома как одного из возможных проявлений алкогольной абстиненции.

Рассматривается вопрос об углубленном изучении и дальнейшем использовании в клинической практике других эндогенных пептидов (полипептидов), влияющих, в частности, на липидный и углеводный обмен, выраженность алкогольной мотивации – грелина, амилина, нейрпептида Y и др.

Разработка высокоспецифичных технологий лабораторной диагностики алкогольной зависимости с использованием биохимических маркеров для клинической и экспертной практики.

Несмотря на длительную историю изучения возможных маркеров для проведения био-

химической диагностики алкогольной зависимости и интоксикации, а также большую востребованность такого анализа практическим здравоохранением и правоохранительными органами, в нашей стране до сих пор отсутствуют утвержденные методики. Их разработка – одна из важнейших задач.

В качестве возможных маркеров могут использоваться как прямые – этилглюкуронид, фосфатидилэтанол, этиловые эфиры жирных кислот; ацетальдегидные аддукты с аминокислотами, пептидами, ДНК, дофамином (сальсолинол) и другими метаболитами, так и непрямые – карбогидратдефицитный трансферрин, 5-гидротриптофол и др. при обязательном учете их количественных соотношений в организме.

Особый интерес представляют аддукты ацетальдегида с различными метаболитами, в частности соединение сальсолинол, обладающее морфиноподобными свойствами.

Изучение влияния остро и хронического употребления алкоголя на активность генов, ассоциированных с возникновением различных заболеваний:

- онкологических (рак пищевода, желудка, печени, поджелудочной железы, толстой кишки, гортани, легких, молочной железы, предстательной железы и др.);
- алкогольной болезни печени (жировой гепатоз, стеатогепатит, фиброз, цирроз);
- алкогольной кардиомиопатии.

Выявление генетических маркеров предрасположенности к развитию алкогольной зависимости, связанных с обменом этанола в организме и функционированием рецепторных систем головного мозга, регулирующих эффекты действия алкоголя на психику.

Представляет интерес изучение в белорусской популяции когорты лиц с алкогольной зависимостью и устойчивых к ней по критериям полиморфизма генов, определяющих:

- обмен этанола в организме (гены алкогольдегидрогеназы, альдегиддегидрогеназы, каталазы, цитохрома P-450 и др.);
- синтез, количественное распределение и функциональную активность отдельных рецепторов в ткани головного мозга, связанных с эффектами действия алкоголя на психику (эйфория, психическая зависимость): рецептор нейрокинина-1(NK1R), ГАМКа-рецепторы (GABA A), Toll-подобный рецептор-3 (TLR3) и др.

Экспериментальное обоснование рецептур новых линий водок со сниженной токсичностью.

В рамках сотрудничества с ОАО «Гродненский ликеро-водочный завод» и НПЦ по продовольствию НАН Беларуси планируется разработка новых линий водок, содержащих в своем составе биологически активные вещества растительного происхождения, позволяющие:

- *уменьшить токсическое влияние алкоголя на организм;*
- *снизить проявления похмельного синдрома;*
- *улучшить вкусовые качества продукции;*
- *сократить частоту развития алкогольной зависимости.*

Готовится заявка на проект по изучению токсических свойств самодельного алкоголя, производимого в разных регионах Беларуси, и составлению карты районирования суррогатов алкоголя по степени токсичности. Собрана их коллекция из разных регионов республики (несколько десятков образцов) для проведения химического и биологического анализа.

С частным фармацевтическим предприятием проведены исследования по разработке рецептур растворимых шипучих таблеток для снятия (облегчения) похмельного синдрома. Их выпуск запланирован в 2021 г.

В связи с тем, что алкоголизм часто сопровождается тяжелыми поражениями печени (стеатогепатит, фиброз, цирроз, рак) и развитием сахарного диабета, будет продолжаться работа по изучению и внедрению в клиническую практику и пищевую промышленность (создание специализированных продуктов питания с соответствующими добавками) соединений природного происхождения, обладающих гепатозащитным и антифиброзным (антициррозным) действием, а также проявляющих антидиабетическую активность.

Одно из перспективных соединений, обладающее одновременно гепатозащитным и антидиабетическим действием, – лупановый тритерпеноид бетулин, выделенный из коры березы и чаги. Выраженный антидиабетический эффект выявлен у антоцианидинов краснокочанной капусты и др. [20, 21].

Разработка коллектива авторов Института биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси и ГрГУ по восстановлению клеток печени при хронических диффузных заболеваниях органа, в том числе алкогольном стеатогепатите, комплексом биологически активных соединений, обладающих антиоксидантным и противовоспалительным действием, включена НАН Беларуси в ТОП-10 научных результатов за 2020 г.

Кроме того, кандидатская диссертация «Регуляция функциональной активности митохондрий печени крыс комплексами включения полифенолов с β -циклодекстринами», выполненная преподавателем ГрГУ Татьяной Ильич, в том числе, в Институте биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси, с использованием модели алкогольного стеатогепатита у крыс, признана ВАК победителем ежегодного конкурса на лучшую докторскую и кандидатскую диссертации в номинации «Естественные науки» за 2020 г.

В 2021 г. в Институте основные исследования в области проблем алкоголизма будут ориентированы на изучение структурно-функционального состояния митохондрий головного мозга, состава макро- и микроэлементов в сердце при алкогольном абстинентном синдроме; выяснение витаминно-микроэлементных взаимоотношений в организме в условиях хронической алкогольной интоксикации, их роли в патогенезе алкогольной кардиомиопатии (с разработкой технологий профилактики и коррекции нарушений индивидуальными и комбинированными средствами метаболической терапии природного происхождения с нейро- и кардиопротекторными свойствами); исследование гепатопротекторной активности метаболитических предшественников никотинамидадениндинуклеотида и т.д.

Накопленный опыт, достигнутые успехи и актуальность решаемых задач дают основания уже сейчас считать Институт крупным научным центром по решению фундаментальных и прикладных проблем алкогольной зависимости. ■

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Буко В.У. Простагландины при алкогольном поражении печени. – Минск, 1991.
2. Буко В.У. Метаболические последствия алкогольной интоксикации / В.У. Буко, О.Я. Лукивская, А.М. Хоха. – Минск, 2005.
3. Пронько П.С. Взаимосвязь суточных ритмов уровня эндогенного этанола и 11-оксикортикостероидов в организме крыс / П.С. Пронько [и др.] // Весці АН БССР. Сер. біял. навук. 1987. №2. С. 79–82.
4. Зиматкин С.М. Недостаточность тиамин в организме как предпосылка и следствие повышенного потребления алкоголя / С.М. Зиматкин, Т.И. Зиматкина, Ю.М. Островский // Весці АН БССР. Сер. біял. навук. 1996. №3. С. 75–79.
5. Зиматкин С.М. Альдегиддегидрогеназная система мозга: связь с устойчивостью и влечением к алкоголю / Успехи совр. биол. 1991. Т. 52., №5. С. 654–666.
6. Бородина К.В. [и др.] Исследование влияния тиролиберина и его аналога Gpr-His-Pro-Gly-Pro-NH₂ на токсичность этанола при хронической алкогольной интоксикации // Актуальные медико-биологические проблемы алкогольной и других химических зависимостей: сб. науч. ст. междунар. научно-практич. конф., Гродно, 3–4 октября 2019 г. / Минск, 2019. С. 16–21.

Полный список использованных источников размещен

 [SEE http://innosfera.by/2021/03/alcoholism](http://innosfera.by/2021/03/alcoholism)