

Метаболизм этанола в печени и предрасположенность к алкоголю

Квартыч Елена Ивановна,

кандидат биологических наук, доцент, кафедра естественных дисциплин, Филиал Ставропольского государственного пединститута в г. Ессентуки
E-mail: sloboda.e@yandex.ru

Тихонова Ирина Николаевна,

кандидат биологических наук, доцент, кафедра естественных дисциплин, Филиал Ставропольского государственного пединститута в г. Ессентуки
E-mail: stasjairustix@mail.ru

Помазанова Елена Васильевна,

кандидат педагогических наук, доцент, кафедра естественных дисциплин, Филиал Ставропольского государственного пединститута в г. Ессентуки
E-mail: el200645@yandex.ru

В настоящее время проблема «алкоголь и наследственность» приобретает особое значение, так как алкоголизм приводит не только к деградации личности, сколько к деградации общества в результате губительного воздействия этанола и его основного метаболита ацетальдегида на генетические структуры клеток всех тканей организма. Из всех известных опасных факторов внешней среды, таких, как радиация, продукты химического производства и т.д., наиболее опасным в плане эмбриотоксического, фетотоксического и тератогенного действия является этиловый спирт. Современная наука рассматривает алкоголизм как болезнь с наследственной предрасположенностью, которая имеет доказанный «семейный» характер, а это означает, что однозначного ответа на вопрос «вырастет ли ребенок алкоголиком, воспитываясь пьющими родителями» не существует [3]. Тем не менее, существует закономерность, касающаяся развития алкогольной зависимости у детей родителей алкоголиков.

Одним из биохимических механизмов такой закономерности является нарушение выработки основных ферментов утилизации спирта в печени – алкогольдегидрогеназы и ацетальдегиддегидрогеназы, которые генетически детерминированы. Это определило цель нашей работы – установить роль и значимость ферментативной системы метаболизма этанола в формировании алкогольной зависимости и предрасположенности к алкоголю. На основе обзора литературных данных были определены задачи исследования, изучены возможные пути окисления спирта в печени, индивидуальные особенности его метаболизма, и выявлена взаимосвязь конституциональных принадлежностей индивида с биохимической утилизацией алкоголя. Такой подход к данной проблеме, позволил сделать ряд выводов относительно важной роли изучаемой ферментативной системы, генетически запрограммированной и передающейся по наследству, в развитии алкогольной зависимости.

Ключевые слова: метаболизм этанола; ферментативные системы; алкогольдегидрогеназа; ацетальдегиддегидрогеназа; конституциональные особенности индивида; наследственная предрасположенность.

Актуальность. С появлением алкогольных напитков, человечество столкнулось с опасностью их влияния на здоровье. В связи с этим, обществом неоднократно предпринимались попытки ограничения распространения спиртных напитков, вводились суровые меры профилактики пьянства, однако, согласно международной статистике, распространение алкоголизма во всем мире продолжается [4]. Употребление алкоголя приводит не только к разрушению физического и психического здоровья, но и самым серьезным образом сказывается на потомстве. Взаимосвязь потребления алкоголя родителями с физической и умственной отсталостью детей известна с давних времен. Длительное употребление алкоголя как мужчинами так и женщинами сказывается на состоянии генеративных клеток. Неправильное их деление вызывает хромосомные и генетические расстройства, обуславливающие сочетание врожденных дефектов и нарушения физического и умственного развития детей, как например алкогольный синдром плода [8]. И сегодня в мире огромное количество таких детей, которые по вине родителей-алкоголиков стали либо инвалидами с детства, либо с детства приобщились к алкоголю [1]. Социальная среда, обстановка в семье, сила примера, отсутствие волевых качеств, способствуют формированию алкоголизма, заболевания, которое не передается по наследству, но тем не менее, относится к категории наследственно предрасположенных. Доказательством этого являются вполне объективные причины, которые лежат в основе индивидуальных генетических и биохимических особенностей обмена веществ, играющих важную роль в алкогольной зависимости.

Цель работы: установить роль и значимость ферментативной системы метаболизма этанола в формировании алкогольной зависимости и предрасположенности к алкоголю.

Для достижения данной цели решались следующие задачи:

1. Рассмотреть особенности влияние алкоголя на работу органов и тканей.
2. Изучить пути окисления этанола в организме.
3. Определить роль и значимость активности работы ключевых ферментов метаболизма этанола в предрасположенности к алкоголизму.

В основе развития алкоголизма лежит систематическая интоксикация организма не столько самим алкоголем, сколько его основным метаболитом – ацетальдегидом. И тот и другой оказывают разрушительное действие на организм в целом, но самое сильное влияние испытывает нервная система, где происходят необратимые дегенеративные изменения. Этанол, попадая в организм,

распространяется с током крови по всем органам и тканям, но самая высокая его концентрация находится в крови и нервной ткани. Действие спирта на нервную систему и головной мозг зависит от его концентрации в крови [1]. Когда содержание спирта достигает 0,05%, понижается функционирование высших отделов головного мозга, которые отвечают за самоконтроль, сдержанность, здравый смысл. При концентрации спирта в крови 0,1% подавляются более глубокие слои мозга, связанные с двигательными функциями. Это состояние может сопровождаться эйфорией, отсутствием самокритики, притуплением четкости слуховых и зрительных ощущений. При достижении концентрации 0,2% наступает опьянение в полном смысле этого слова, означающее подавление деятельности среднего мозга, который управляет эмоциональными реакциями. При концентрации 0,3% наступает алкогольное оцепенение, когда человек, даже находясь в сознании, почти ничего не понимает. При 0,4–0,5% наступает состояние шока, а при концентрации 0,6–0,7% и более отключаются жизненно важные центры, управляющие дыханием, работой сердечно-сосудистой системы, и как следствие – наступает смерть.

Однако разрушительное действие этанола определяется не только его концентрацией в организме. В одном из подкорковых образований головного мозга – гипоталамусе – находятся центры, где формируются ощущения удовольствия, положительных эмоций. При их возбуждении, поступают сигналы к действию для удовлетворения соответствующего желания [6]. В организме вырабатываются вещества, активирующие центры гипоталамуса, к таким относится и алкоголь, первоначальный прием которого вызывает положительные эмоции, удовольствие. Раздражая соответствующие центры, он способствует психическому и физическому расслаблению, снижению самоконтроля, подавляет чувство тревоги, стимулирует положительные эмоции. При постоянном приеме алкоголя образуется доминантная область возбуждения с измененным обменом веществ, требующая повышенных концентраций этанола. В случае его поступления, сигналы возбуждения затухают, и возникают вновь, когда концентрация алкоголя снижается и создается состояние дискомфорта, заставляющее вновь и вновь принимать алкоголь, чтобы вызвать чувство комфорта. Этим и объясняется постоянная тяга к спиртному у алкоголиков и трудность борьбы с ней. Однако доминанта стойкого возбуждения центров гипоталамуса возникает далеко не у всех людей. Этот процесс зависит от типа нервной системы, который в свою очередь, так же определяется биохимическими процессами, лежащими в основе генетически обусловленных реакций организма.

Прием этанола формирует в организме реакцию толерантности, которая выражается в привыкании к нему нервной системы и организма в целом [5]. Это способствует активизации метаболизма этанола и скорости его выведения в печени, ко-

торая непосредственно участвует в расщеплении этанола. При этом в печени этанол подчиняет и оттягивает на себя практически всю ее ферментативную систему, лишая другие вещества окислительной способности печени.

Таким образом, прием алкоголя изменяет течение химических реакций на клеточном уровне, реакций, которые детерминированы на генетическом уровне. Каждый человек уникален по морфологическим, биохимическим, физиологическим, нейродинамическим и др. признакам. Все эти особенности детерминируются генами, которые имеют различия в работе структурных генов, ответственных за выработку ферментов, белков, гормонов, и их функциональной активности. Современной цитогенетикой установлено, что гены, локализованные в хромосомах, занимают строго определенное место, и каждая хромосома отличается от других не только строением и формой, но – что важнее – находящимися в ней блоками генов, отвечающих за различные признаки [8]. В настоящее время составлены генетические карты хромосом с указанием места расположения гена и признака, который он детерминирует. Генетические основы индивидуальности определяются тем, что генотип каждого человека содержит тысячи различных локусов генов, с которыми связаны наследственные признаки. Локусы, в свою очередь, содержат аллели, которые сочетаются в хромосомах в различных вариантах. И это разнообразие в сочетаниях определяет генетическую индивидуальность физиологических функций и биохимических реакций. Например, неодинаковая индивидуальная чувствительность к алкоголю в значительной мере определяется различием активности ферментов, участвующих в метаболизме этанола, особенно это касается алкогольдегидрогеназы и ее фракций.

В метаболизме этанола принимают участие несколько ферментативных систем, утилизирующих как эндогенный, так и экзогенный спирт. Он является важным компонентом биоэнергетических процессов в митохондриях, поэтому организм человека самостоятельно вырабатывает его в небольших количествах, это так называемый «эндогенный», физиологический этанол, который синтезируется в пищеварительном тракте при восстановлении ацетальдегида, образующегося в норме при распаде некоторых белков. Ацетальдегид – ключевой продукт окисления этанола, который будучи очень реакционно-способным соединением уже сам по себе является токсическим веществом. Он обладает способностью усиливать высвобождение катехоламинов, вызывающих кислородное голодание на клеточном уровне, провоцировать серьезные сбои в функционировании центральной нервной системы. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* показано непосредственное повреждающее действие этанола и ацетальдегида на деление и генетические структуры соматических и половых клеток. Поступление небольшого количества «экзогенного» этанола приводит

к увеличению содержания ацетальдегида и как следствие – перестройке энергетического обмена. В случае хронического поступления этанола в организм происходит стойкое увеличение мощности ферментных систем по причине существенного изменения энергетического обмена. Каковы же причины столь кардинальной изменчивости?

Любое вещество, поступившее в организм, сначала обезвреживается в печени, и только потом выводится из организма. Этиловый спирт имеет довольно простое химическое строение, поэтому в его метаболизме участвует 2 основных фермента, один из которых локализуется в цитоплазме гепатоцитов – это алкогольдегидрогеназа (АДГ), а другой – в митохондриях – ацетальдегиддегидрогеназа (АЛДГ). Работа фермента АДГ и его фракций, катализирующих реакцию окисления этанола с образованием токсического вещества ацетальдегида, представляет один из основных путей метаболизма спирта. Дальнейшее преобразование ацетальдегида проходит с участием фермента АЛДГ [2]. При небольших концентрациях спирта в организме – это главный путь, через который проходит 80–90% всего этанола. Второй путь определяется работой микросомальных ферментов, и в частности, работой цитохром Р-450, этот путь не отличается от метаболизма, например, лекарственных веществ. Он играет незначительную роль в случае поступления в организм небольшого количества спирта, но при регулярном его поступлении доля микросомального окисления возрастает (до 7 раз). Третий способ связан с окислением этанола каталазой при участии перекиси водорода и образованием того же альдегида. Эта реакция характерна главным образом для нервных клеток, и протекает она в пероксисомах и цитозоле клеток, значение ее не велико, не более 2%.

Таким образом, перечисленные ферментативные системы вносят разный количественный вклад в метаболизм спирта, и этот вклад зависит от того, насколько и как взаимосвязаны между собой конституциональные особенности индивида и биохимическая основа утилизации алкоголя. К конституциональным особенностям относится, например, индивидуальная ферментативная активность, определяющая неодинаковый количественный вклад в скорость реакций расщепления спирта, скорость окислительных реакций с участием АДГ, устойчивость к действию алкоголя, склонность к его употреблению. Весь цикл этих реакций заложен на молекулярно-генетическом уровне, который претерпевает серьезные вмешательства в случае возникновения алкоголизма.

Наряду с активностью АДГ, скорость метаболизма этанола в печени будет зависеть от состояния ее митохондриальной системы, с которой связан дыхательный фермент – цитохром Р-450. При поступлении в организм большой концентрации спирта, возрастает роль каталазы, разлагающей перекись водорода. В случае однократного поступления в организм этанола, и активности АЛДГ,

главный продукт его окисления – ацетальдегид в крови не обнаруживается. При систематическом употреблении спирта, концентрация АЛДГ снижается, что приводит к увеличению концентрации ацетальдегида в крови и токсичному его влиянию на органы и ткани. Ацетальдегид с одной стороны вызывает нарушения метаболизма в печени, как и сам этанол, а с другой стороны, будучи токсичным и агрессивным, вступает в реакции с биологически активными веществами. Получается, что при употреблении этилового спирта организм испытывает токсический эффект как со стороны самого спирта, так и со стороны ацетальдегида, главного продукта его метаболизма. Будучи простым в химическом строении этанол проникает по градиенту концентрации в клетки через клеточные мембраны во все органы и ткани, и в первую очередь в те ткани, которые содержат больше воды. Имея сродство с водой, этанол притягивает воду, а так как больше всего воды содержит кровь и ткань головного мозга, поэтому именно в этих тканях находится самая высокая концентрация алкоголя. Циркулируя по организму, этанол растворяется в воде и мембранных липидах, разжижает мембраны клеток, изменяет свойства мембранных рецепторов, что приводит к снижению их возбудимости, и в этом проявляется первоначальный токсический эффект алкоголя. Дальнейшее его токсическое действие связано с метаморфозами в печени, где он сначала гидроксилируется до ацетальдегида, затем превращается в ацетат, потом в ацетилкоэнзима А, который либо поступает в цикл Кребса либо используется для синтеза жирных кислот, кетонных тел, нуклеиновых кислот [2]. Степень токсичности в этот момент будет зависеть уже от мощности тех биохимических и физиологических систем, куда он поступает, и в первую очередь от соотношения АДГ и АЛДГ и их фракций. У людей есть четко выраженные генетически детерминированные различия в скорости окислительных процессов с участием АДГ, которые определяются ее полиморфизмом. Но не зависимо от дальнейшей судьбы этанола, в организме запускаются патологические реакции, известные как синдром отмены – это когда постоянное поступление алкоголя требует постоянного увеличения мощности ферментных систем, а для этого требуются высокие концентрации ацетальдегида в митохондриях [7]. Обеспечить это повышение может только постоянный прием экзогенного этанола, в случае же его отмены количество ацетальдегида резко снижается, что приводит к гиперокисленности дыхательной цепи в клетках. Таким образом, представленные данные свидетельствуют не только о значимости ферментов АДГ и АЛДГ в метаболизме этанола, но и об их уязвимости, которая формируется при систематическом применении алкоголя и детерминруется генами.

Исходя из вышесказанного, можно сделать следующие выводы:

1. Систематическое употребление алкоголя приводит к серьезным и необратимым нарушениям

в работе всего организма в целом и головного мозга в частности, в виду способности нервной ткани удерживать воду.

2. Алкоголизм приобретает лицами, у которых имеется сниженная активность соответствующих ферментов, расщепляющих этанол и его метаболиты.
3. Метаболизм этанола и неодинаковая индивидуальная чувствительность к нему определяется соотношением и разной степенью активности ферментной системы, в первую очередь – АДГ и АДГГ.
4. Соотношение и разная степень активности данной ферментной системы генетически запрограммированы и могут передаваться напрямую от отца к сыну, и через поколение – от деда – внуку. В этом и заключается элемент наследственной предрасположенности к алкоголизму.
5. Вероятность развития алкоголизма увеличивается у людей, имеющих эту предрасположенность обменных процессов, играющих ведущую роль в метаболизме этанола в организме.

Литература

1. Бабаян Э.А. Учебное пособие по наркологии / Э.А. Бабаян, М.Х. Гонопольский. – М.: Медицина, 2014. – 304 с.
2. Василенко Ю.К. Биологическая химия. – М.: «Высшая школа», 1978 г. – 380 с.
3. Гуровец Г.В. Психопатология детского возраста. – М.: Владос, 2008. – 360 с.
4. Лебединский В.В. Нарушения психического развития в детском возрасте. – М.: Академия, 2011. – 140 с.
5. Николаенко В.Н. История и причины алкоголизации человечества. – М.: Lap Lambert Academic Publishing, 2016. – 128 с.
6. Солодков А.С., Сологуб Е.Б. Физиология человека. – М.: Спорт, 2018. С. 21–53.
7. Стрельчук И.В. Острая и хроническая интоксикация алкоголем: Учебное пособие. – М.: Медицина, 2019. – 332 с.
8. Шевченко В.А., Топорнина Н.А., Стволинская Н.С. Генетика человека: учебник для вузов. – 2-е изд. испр. и доп. – М.: Владос, 2004. – 240 с.

ETHANOL METABOLISM IN THE LIVER AND PREDISPOSITION TO ALCOHOL

Kvartych E.I., Tikhonova I.N., Pomazanova E.V.

Branch of Stavropol state pedagogical Institute in Yessentuki, Department of natural Sciences

Currently, the problem of “alcohol and heredity” is of particular importance, since alcoholism leads not only to the degradation of the individual, but to the degradation of society as a result of the harmful effects of ethanol and its main metabolite acetaldehyde on the genetic structures of cells of all body tissues. Of all the known environmental hazards, such as radiation, chemical products, etc., the most dangerous in terms of embryotoxic, fetotoxic and teratogenic effects is ethyl alcohol.

Modern science considers alcoholism as a disease with a hereditary predisposition, which has a proven “family” character, which means that there is no unambiguous answer to the question “will a child grow up an alcoholic, brought up by drinking parents” [3]. However, there is a pattern regarding the development of alcohol dependence in children of alcoholic parents.

One of the biochemical mechanisms of this pattern is a violation of the production of the main enzymes of alcohol utilization in the liver: alcohol dehydrogenase and acetaldehyde dehydrogenase, which are genetically determined. This determined the purpose of our work – to establish the role and significance of the enzymatic system of ethanol metabolism in the formation of alcohol dependence and predisposition to alcohol. Based on the review of literature data, the research objectives were determined, possible ways of alcohol oxidation in the liver, individual features of its metabolism were studied, and the relationship between the individual's constitutional attributes and the biochemical utilization of alcohol was revealed. This approach to this problem allowed us to draw a number of conclusions about the important role of the studied enzymatic system, genetically programmed and inherited, in the development of alcohol dependence.

Keywords: ethanol metabolism; enzymatic systems; alcohol dehydrogenase; acetaldehyde dehydrogenase; constitutional features of the individual; hereditary predisposition.

References

1. Babayan E.A. Textbook on narcology / E.A. Babayan, M.H. Gonopolsky. – M.: Medicine, 2014. – 304 p.
2. Vasilenko Yu.K. Biological chemistry. – M.: “Higher school”, 1978–380 p.
3. Gorovets G.V. Psychopathology of children's age. – M.: Vlados, 2008. – 360.
4. Lebedinsky V.V. Violations of mental development in childhood. – M.: Academy, 2011. – 140 p.
5. Nikolaenko V.N. History and causes of alcoholization of mankind. – M.: Lap Lambert Academic Publishing, 2016. – 128 p.
6. Solodkov A. S., Sologub E.B. human Physiology. – M.: Sport, 2018. P. 21–53.
7. Strelchuk I.V. Acute and chronic alcohol intoxication: Textbook. – M.: Medicine, 2019. – 332 p.
8. Shevchenko V. A., Topornina N.A., Stvolinskaya N.S. human Genetics: textbook for universities. – 2nd ed. ISPR. I DOP. – M.: Vlados, 2004. – 240 p.