

ПРОЦЕССЫ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И ФОРМИРОВАНИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ АДАПТАЦИОННЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ АБСТИНЕНТНОМ СИНДРОМЕ

КУЗ «Областной наркологический диспансер», Харьков

Определены уровни катехоламинов, серотонина, показатели свободнорадикального окисления и содержания антиоксидантных ферментов у больных с алкогольным абстинентным синдромом в зависимости от неспецифических адаптационных реакций: стресса, активации, тренировки.

Ключевые слова: алкогольный абстинентный синдром, неспецифические адаптационные реакции, катехоламины, серотонин, свободнорадикальное окисление, антиоксидантные ферменты.

Алкоголизм среди психической патологии занимает особое место. Каскад патологических сдвигов в жизнедеятельности органов и систем происходит из-за избыточного поступления этанола, который, по сути, является нормальным метаболитом человеческого организма, выполняющим в эндогенных концентрациях регулирующие функции. Экзогенные концентрации этанола и его метаболитов приводят к активации ряда ферментных систем, извращению обмена веществ, нарушению нормального функционирования организма в целом и изменению психического состояния. В результате в организме возникает неспецифический адаптационный синдром, который проявляется различными реакциями: стресса, активации и тренировки (Л. Х. Гаркави и соавт.) [1, 2].

Стресс-реакция, закономерно возникающая при действии на организм экстремальных факторов окружающей среды, реализуется как необходимое звено индивидуальной адаптации организма к среде. При этом развивается характерный комплекс изменений: лимфопения, иммунодепрессия, язвы на слизистых желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), повышение содержания глюкокортикоидов и катехоламинов при резком снижении минералокортикоидов, прекращение выделения половых гормонов и т. д. Однако при чрезмерной силе или сложности воздействия эффективная адаптация может оказаться неосуществимой. Тогда из общего звена механизма адаптации к различным факторам среды она превращается в общее звено патогенеза различных болезней. Стресс-реакция — не единственное проявление приспособительных реакций организма к внешней среде. Комплекс изменений, характеризующих реакцию активации, возникающей на раздражители средней силы, носит характер, противоположный стрессу. При этом отмечается увеличение тимуса с выраженной стимуляцией лимфоидных элементов

и функциональной активности желез внутренней секреции. Реакция активации существенно повышает неспецифическую резистентность организма без элементов повреждения и больших энергозатрат, что характерно для недолгой стадии резистентности стресса. Кроме реакции активации существует реакция тренировки на разные по качеству слабые раздражители. Комплекс изменений при данной реакции укладывается в картину нормального функционирования организма без ярко выраженных признаков стимуляции тимико-лимфатической и эндокринной систем с некоторым преобладанием синтеза глюкокортикоидов над минералокортикоидами, что обуславливает более высокий противовоспалительный потенциал этой реакции. Реакция тренировки повышает резистентность организма так же без элементов повреждения и больших энергозатрат, но более медленно и менее значительно, чем реакция активации. В случае резкого напряжения и рассогласования реакций тренировки и активации у индивида возможно формирование различных патологических процессов [1–4].

Роль эндокринной системы в адаптационных реакциях трудно переоценить, так как основным результатом активации стресс-системы является увеличенный выброс глюкокортикостероидов и катехоламинов — главных стресс-гормонов, которые способствуют мобилизации функций органов и тканей, ответственных за адаптацию, и обеспечивают увеличение их энергообеспечения. Иначе говоря, стресс-система осуществляет настройку органов и тканей, вовлеченных в адаптацию, на функционирование в новых условиях. При этом влияние стресс-системы может оказаться избыточным и приводить к побочным неблагоприятным, повреждающим эффектам [5, 6].

С действием высоких концентраций катехоламинов связывают также чрезмерную

интенсификацию процессов свободнорадикального окисления (СРО). Реакции радикалообразования непрерывно протекают в норме во всех клетках живого организма, и СРО является одним из типов нормальных биологических реакций. Активация СРО — универсальный механизм повреждения клеток в условиях стресса и ишемии, т. е. является неспецифическим ответом организма на любые экстремальные воздействия. Процесс, в результате которого происходит накопление свободных радикалов, получил название оксидативного (окислительного) стресса. Исследованиями последних лет было установлено, что оксидативный стресс выступает в роли **важного неспецифического звена патогенеза различных заболеваний**. При интенсификации СРО накапливающиеся при нем свободные радикалы и **продукты их метаболизма** оказывают выраженное цитотоксическое и генотоксическое воздействие, проявляющееся дестабилизацией структуры ДНК, торможением клеточного деления, дезорганизацией клеточных мембран с **инактивацией ферментных систем**, нарушением электронно-транспортной цепи и ингибированием дыхания, активацией липазы и **протеолитических ферментов лизосом**, деформацией и разрушением митохондрий. Под влиянием СРО в конечном итоге выделяются высокотоксичные продукты — альдегиды, кетоны, спирты, накопление которых вызывает повреждение мембраносвязанных ферментов, нарушение мембранного транспорта и гибель клеток. Есть все основания утверждать, что при стрессе активация СРО является универсальным механизмом гибели клеток и выполняет роль ключевого патогенетического звена в **повреждении различных органов и тканей** [5, 6].

Активность и реактивность стресс-системы регулируются двумя основными механизмами: саморегуляции и **внешней регуляции**. Последний осуществляется модуляторными регулирующими системами. Это так называемые стресс-лимитирующие системы, которые способны ограничивать активность стресс-системы и чрезмерную стресс-реакцию на центральном и периферическом уровнях регуляции. Основными центральными стресс-лимитирующими системами считают систему нейронов, продуцирующих ГАМК и **опиоидергическую систему**. К стресс-лимитирующим относятся пролактин, серотонин, андрогены и **тиреоидные гормоны**, которые активизируют универсальные, базисные механизмы защиты клеток от повреждения. В периферических органах и тканях стресс-лимитирующий эффект оказывают **аденозин, ацетилхолин, факторы антиоксидантной защиты тканей и органов**. Эти и другие вещества предотвращают или существенно снижают

стрессорную интенсификацию свободнорадикальных процессов, высвобождение и **активацию гидролаз лизосом**, предупреждают стресс-зависимые ишемию органов, язвенные поражения ЖКТ, дистрофические изменения в тканях. **Стресс не только вызывает активацию стресс-лимитирующих систем, но и приводит к увеличению их мощности** [1–3, 7–9].

Изучение характера адаптационных реакций и показателей оксидативного стресса при **алкогольном абстинентном синдроме (ААС)** является важным для понимания клинических признаков заболевания и, соответственно, для обоснования оптимальной лечебно-профилактической тактики.

Целью нашего исследования было определение уровня катехоламинов, серотонина, показателей СРО и уровня антиоксидантных ферментов у **больных с ААС в зависимости от уровня неспецифических адаптационных реакций**.

Обследовано 77 мужчин в возрасте от 21 года до 50 лет с **синдромом отмены алкоголя**. **Общий стаж алкоголизации составил от 7 до 35 лет (в среднем 19 лет), а стаж систематической алкоголизации от 1 года до 20 лет (в среднем 7 лет)**. Для идентификации и интерпретации симптомов ААС применялась шкала CIWA-Ag. Для оценки интенсивности и структуры патологического влечения к **алкоголю (ПВА)** использовался глоссарий Н. В. Чердиченко — В. Б. Альтшулера. Уровень адаптационных реакций определялся по количеству лимфоцитов в периферической крови (Л. Х. Гаркави и соавт.) [1]. **Содержание катехоламинов** в суточном количестве мочи и уровень серотонина в сыворотке крови исследовалось флюорометрическим методом. Для оценки интенсивности СРО белков и липидов определялся уровень карбонилированных белков (КБ) [10], диеновых конъюгат (ДК) [11] и **шиффовых оснований (ШО)** [12]. Состояние ферментативного звена антиоксидантной защиты (АОЗ) оценивали по концентрации глутатионпероксидазы (ГПО) [13] и супероксиддисмутазы (СОД) [14]. Степень оксидативного стресса определяется не только уровнем образования свободных радикалов, но и **скоростью их утилизации, т. е. функционированием антиоксидантной системы**. Поэтому для определения степени оксидативного стресса (СОС, у. е.) мы ввели интегральный показатель отношения содержания первичных и конечных продуктов СРО (ШО/(ДК+КБ) к уровню антиоксидантных ферментов — ГПО + СОД.

Все пациенты поступали на стационарное лечение в **наркологическое отделение областного наркологического диспансера** после многодневного периода злоупотребления алкоголем с соматовегетативными, неврологическими

и психопатологическими проявлениями ААС. В зависимости от уровня адаптационных реакций больные были разделены на группы: 1 — реакция стресса (количество лимфоцитов $\leq 20,0\%$) включала 35 ($45\pm 6\%$) пациентов; 2 — реакция активации (количество лимфоцитов $> 28,0\%$) — 20 ($25\pm 5\%$); 3 — реакция тренировки (количество лимфоцитов $20,0-27,5\%$) — 22 ($28\pm 5\%$). Выраженность клинических симптомов, психопатологическая характеристика патологического влечения к алкоголю и выраженность абстинентного синдрома не имели достоверных отличий в зависимости от уровня адаптационной реакции (табл. 1). Учитывая гормональную обусловленность уровня адаптационных реакций, мы исследовали уровень экскреции катехоламинов и содержание серотонина в крови в зависимости от уровня адаптационной реакции.

Полученные данные свидетельствуют о снижении суточной экскреции с мочой дофамина и адреналина, что может указывать на истощение запасов моноаминов в организме и быструю утилизацию конечного продукта их метаболизма — адреналина. Однако уровень промежуточного продукта обмена катехоламинов — норадреналина и содержание диоксифенилаланина (ДОФА) не имели достоверных различий с нормальными показателями, что, вероятно, подтверждает усиленный метаболизм этих биологически активных веществ. Концентрация серотонина в сыворотке крови была достоверно снижена у больных с адаптационной реакцией тренировки по сравнению с реакцией стресса, что клинически проявляется более выраженными симптомами депрессии у этой группы пациентов — $2,7\pm 0,1$ балла по глоссарию Н. В. Чердниченко — В. Б. Альтшулера, при

стрессе уровень депрессии по глоссарию Н. В. Чердниченко — В. Б. Альтшулера — $2,4\pm 0,1$ балла, $p < 0,05$.

Определение коэффициента парной корреляции Пирсона выявило, что адаптационная реакция стресса формируется на фоне пассивного характера пациента ($r = +0,5$, $p < 0,001$) и сопровождается, что является закономерным, более высокими показателями ДОФА, норадреналина и адреналина. Состояние амнезии у этих пациентов и длительность промежутка между запоями коррелирует с низким содержанием дофамина: $r = -0,4$, ($p < 0,001$), $r = -0,5$ ($p < 0,001$) соответственно. В целом степень тяжести ААС у больных в состоянии стресса высоко коррелировала с уровнем дофамина, адреналина и норадреналина ($r = +0,5$, $p < 0,001$).

У больных с адаптационной реакцией активации проведение корреляционного анализа выявило положительные связи содержания катехоламинов с более высокими антропометрическими показателями (рост — $r = +0,6$, $p < 0,001$; масса тела — $r = +0,7$, $p < 0,001$), степенью тяжести ААС ($r = +0,7$, $p < 0,001$).

Анализ корреляционных связей при адаптационной реакции тренировки выявил, что при отягощенной наследственности у этих больных определялось низкое содержание катехоламинов ($r = -0,6$, $p < 0,01$). Более выраженные нарушения сна, снижение критики и установки коррелировали с низким содержанием серотонина ($r = +0,5$, $p < 0,01$; масса тела — $r = +0,4$, $p < 0,05$ соответственно). Степень выраженности ПВА и тяжести ААС были достоверно более выраженными при низком содержании серотонина ($r = -0,6$, $p < 0,01$;

Таблица 1

Степень выраженности психопатологических синдромов, суточная экскреция катехоламинов с мочой и содержание серотонина в сыворотке крови в зависимости от уровня адаптационной реакции ($M\pm m$)

Показатель	Группы			Нормальные показатели
	1, n = 35	2, n = 20	3, n = 22	
Количество лимфоцитов	15,2 \pm 0,6	34,7 \pm 1,1	23,8 \pm 0,4	
Афферентный компонент ПВА	8,9 \pm 0,1	8,3 \pm 0,4	8,9 \pm 0,6	
Вегетативный компонент ПВА	5 \pm 0,3	4,9 \pm 0,4	4,8 \pm 0,4	
Выраженность ПВА	17,5 \pm 0,3	16,5 \pm 0,9	16,7 \pm 1	
Выраженность ААС	35,4 \pm 2,6	34,8 \pm 3	32,9 \pm 3,4	
Адреналин (нмоль/сут)	24,29 \pm 3*	27,8 \pm 8*	23,3 \pm 3,5*	44,7 \pm 2,5
Норадреналин (нмоль/сут)	123,8 \pm 1,7	167,1 \pm 62	140 \pm 19	109,74 \pm 1,7
Дофамин (нмоль/сут)	663,4 \pm 98*	666,1 \pm 238*	592 \pm 85*	1865 \pm 25
ДОФА (нмоль/сут)	275,7 \pm 42	276,8 \pm 70	336,6 \pm 86	227,3 \pm 2,5
Серотонин (мкмоль/мл)	1,82 \pm 0,18*,**	1,6 \pm 0,14*	1,45 \pm 0,15*	2,26 \pm 0,1

* $p < 0,05$ по отношению к нормальным показателям;

** $p < 0,05$ между группами больных.

Содержание продуктов свободнорадикального окисления и концентрация антиоксидантных ферментов в сыворотке крови в зависимости от уровня адаптационной реакции ($M \pm m$)

Показатель	Группы			Контрольные показатели
	1, n = 35	2, n = 20	3, n = 22	
КБ (мкмоль/л)	2,43±0,24*	2,37±0,58*	1,9±0,37*	0,96±0,14
ДК (мкмоль/л)	7,61±0,69*,**	11,5±0,47**	6,2±1*,**	14,2±3,7
ШО (мкмоль/л)	238,4±52,7*	124,5±48	205,7±44,3	165,1±5,9
ГПО (мкмоль/мл)	15,9±1,74*	15,85±1,45*	12,15±1,8	8,8±2,3
СОД (Ед/мл)	1,08±0,1*	1,39±0,15	1,03±0,09*	1,34±0,07
СОС, у. е.	1,36±0,08*,**	0,82±0,05	1,92±0,04*,**	1,1±0,03

* $p < 0,01$ по отношению к нормальным показателям;

** $p < 0,05$ между группами больных.

масса тела — $r = -0,6$, $p < 0,01$ соответственно). Что касается уровня катехоламинов, то при адаптационной реакции тренировки достоверных корреляционных связей между выраженностью соматических и психопатологических симптомов ААС выявлено не было.

Изучение процессов СРО при ААС выявило достоверное увеличение концентрации КБ — первичных продуктов окислительной деструкции белков, более выраженное при реакции стресса; достоверное снижение уровня ДК — первичных продуктов перекисного окисления липидов, более выраженное при реакции тренировки. В то же время лишь при стрессовой реакции в сыворотке крови отмечалось достоверное повышение содержания конечного продукта СРО белков и липидов (табл. 2).

Анализ активности ферментативного звена АОЗ выявил достоверное повышение концентрации ГПО при реакции стресса и активации и достоверное снижения уровня СОД при реакции стресса и тренировки.

Таким образом, при ААС нами выявлена закономерная интенсификация СРО как белковых, так и липидных структур. Однако реакция перекисного окисления липидов на начальных этапах, по-видимому, была приостановлена воздействием СОД, концентрация которой снизилась. Окислительная деструкция белковых структур, которая не тормозится СОД и была значительно повышенной, привела к компенсаторному повышению активности ГПО. Расчет интегрального показателя СРО — СОС показал, что оптимально ферментативное звено АОЗ функционирует при адаптационной реакции активации, которая обеспечивает быстрый выход из патологического состояния (показатель СОС приближается к контрольным цифрам). Наиболее декомпенсированной АОЗ в наших исследованиях оказалась при реакции тренировки, которая приводит к торпидному выходу

из патологического состояния. Проведение корреляционного анализа выявило, что именно при реакции тренировки имеются отрицательные связи между уровнем ГПО и частотой амнезий ($r = -0,6$, $p < 0,05$) и алкогольными психозами в анамнезе ($r = -0,6$, $p < 0,05$).

Таким образом, изучение уровня катехоламинов и серотонина в зависимости от типа неспецифических адаптационных реакций организма выявило существенные различия в гормональной поддержке и формировании основных клинических и психопатологических симптомов алкогольной зависимости. Так, реакция стресса и активации формируется в большей степени при выраженных нарушениях метаболизма катехоламинов, т. е. стресс-реализующих медиаторов, а реакция тренировки — на фоне приобретенной недостаточности серотонинэргической системы, т. е. дефицита стресс-лимитирующего гормона. При ААС в организме формируется состояние оксидативного стресса, проявляющееся выраженной и слабо контролируемой окислительной деструкцией белков и активацией антиоксидантного фермента ГПО. Наименее эффективно утилизируются продукты СРО при адаптационной реакции тренировки. Полученные нами результаты могут служить теоретическим обоснованием для проведения индивидуализированной патогенетической терапии.

Список литературы

1. Гаркави Л. Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина, М. А. Уколова. — Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовского гос. ун-та, 1977. — 119 с.
2. Воробьева Т. М. Природа, факторы и механизмы формирования зависимости от психоактивных соединений / Т. М. Воробьева // Наркология. — 2004. — № 1. — С. 34–40.

3. Минко А. И. Наркология / А. И. Минко, И. В. Линский.— М.: Эксмо, 2004.— 736 с.
4. Артемчук А. Ф. Экологические основы коморбидности аддиктивных заболеваний; под ред. Т. В. Чернобровкиной / А. Ф. Артемчук, И. К. Сосин, Т. В. Чернобровкина.— Харьков: Коллегиум, 2013.— 1152 с.
5. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия / В. К. Казимирко, В. И. Мальцев, В. Ю. Бутылин, Н. И. Горобец.— К.: Морион, 2004.— 160 с.
6. Зозуля Ю. А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга / Ю. А. Зозуля, В. А. Барабой, Д. А. Сутковой.— М.: Знание-М, 2000.— 92 с.
7. Наркология. Национальное руководство; под ред. Н. Н. Иванца, И. П. Анохиной, М. А. Винниковой.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.— 720 с.
8. Нестлер Э. Дж. От нейробиологии — к лечению: успехи в изучении механизмов зависимости от психоактивных веществ / Э. Дж. Нестлер // Вопр. наркологии.— 2010.— № 1.— С. 110–120.
9. Litwack G. Human Biochemistry and Disease / G. Litwack.— San Diego: Academic Press, 2008.— P. 1272.
10. Дубинина Е. Е. Окислительная модификация белков плазмы крови больных с психиатрическими расстройствами / Е. Е. Дубинина // Вопр. мед. химии.— 2000.— № 4.— С. 36–47.
11. Стальная И. Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных жирных кислот / И. Д. Стальная // Современные методы в биохимии.— М.: Медицина, 1977.— С. 63–64.
12. Rice-Evans C. A. Laboratory techniques in biochemistry and molecular biology: techniques in free radical research / C. A. Rice-Evans, A. T. Diplock, M. C. R. Symons.— London: Elsevier Science Ltd, Oxford, 1991.— 346 p.
13. Mills G. C. The purification of glutation peroxidase of erythrocytes / G. C. Mills // J. Biol. Chem.— 1959.— Vol. 234, № 3.— P. 502–506.
14. Костюк В. А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции кверцетина / В. А. Костюк // Вопр. мед. химии.— 1990.— Т. 36, № 2.— С. 28–35.

ПРОЦЕСИ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕННЯ І ФОРМУВАННЯ НЕСПЕЦИФІЧНИХ АДАПТАЦІЙНИХ РЕАКЦІЙ ПРИ АЛКОГОЛЬНОМУ АБСТИНЕНТНОМУ СИНДРОМІ

О. О. СТРАШОК

Визначено рівні катехоламінів, серотоніну, показники вільнорадикального окислення і вмісту антиоксидантних ферментів у хворих на алкогольний абстинентний синдром залежно від неспецифічних адаптаційних реакцій: стресу, активації, тренування.

Ключові слова: алкогольний абстинентний синдром, неспецифічні адаптаційні реакції, катехоламіни, серотонін, вільнорадикальне окислення, антиоксидантні ферменти.

www.mps.kh.ua

FREE RADICAL OXIDATION PROCESSES AND FORMING NONSPECIFIC ADAPTIVE RESPONSE IN ALCOHOL WITHDRAWAL SYNDROME

O. A. STRASHOK

Catecholamines, serotonin levels as well as free-radical oxidation and antioxidant enzyme amount were determined in patients with alcohol withdrawal syndrome depending on nonspecific adaptive reactions: stress, activation, training.

Key words: alcohol withdrawal syndrome, nonspecific adaptive response, catecholamines, serotonin, free radical oxidation, antioxidant enzymes.

Поступила 03.02.2014