

УДК 615.015.6571.1-7

© Коллектив авторов

ИНГИБИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ЭТАНОЛА НА АКТИВНОСТЬ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ ТИПА Б ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛИЗМОМ

Е.М. КРУПИЦКИЙ¹, Г.Ф. КАРАНДАШОВА¹, В.В. ВОСТРИКОВ³, Н.М.
ЛАВРОВА³, Н.И. ГРИНЕНКО³, Т.Ю. СЛАВИНА³, А.Я. ГРИНЕНКО².

¹Региональный научно-исследовательский центр наркологии и
психофармакологии при Санкт-Петербургском государственном медицинском
университете им. акад. И.П. Павлова

²Кафедра наркологии Санкт-Петербургской медицинской академии
последипломного образования

³Ленинградский областной наркологический диспансер
188661, Ленинградская область, Всеволожский район, пос. Ново-Девяткино, 19/1,
тел. 532-73-97, E-mail: kru@lond.spb.su

In vitro исследовали влияние 400 мМ раствора этанола на активность моноаминоксидазы (МАО) типа Б тромбоцитов 30 больных алкоголизмом и 30 практически здоровых испытуемых (без алкогольной зависимости в анамнезе). При определении активности МАО в качестве субстрата использовали бензиламин. Установили, что этанол оказывает ингибирующее действие на активность МАО типа Б, которое значительно более выражено у больных алкоголизмом по сравнению со здоровыми испытуемыми. Более высокая чувствительность МАО к ингибирующему действию этанола у лиц с алкогольной зависимостью может обуславливать некоторые из симптомов алкоголизма.

Ключевые слова: алкоголизм, моноаминоксидаза, тромбоциты, этанол, ингибирование

ВВЕДЕНИЕ. Формирование и развитие алкоголизма в значительной мере связаны с дисфункцией основных нейромедиаторных и нейрогуморальных систем организма. Одну из ведущих ролей в патогенезе этого заболевания играет, в частности, изменение функционального состояния катехоламиновой медиации [1-4]. Ключевым ферментом катаболизма катехоламинов является моноаминоксидаза (МАО) (амин: кислород-оксиредуктаза) (дезаминирующая)

(флавиносодержащая) К.1.4.3.4), обладающая высокой чувствительностью к действию этанола [2, 5-9].

Отмечено, что при алкогольном абстинентном синдроме и алкогольных психозах наблюдается значительное снижение активности МАО и, соответственно, повышение уровня катехоламинов, в частности дофамина [1, 2, 6, 8]. Исследования показали, что в дальнейшем, после купирования острого состояния, вызванного длительной интоксикацией алкоголем, активность МАО повышается и достигает уровня нормы в период ремиссии у больных алкоголизмом [1, 2, 4, 10, 11].

Сравнительные исследования непосредственного влияния этанола на активность тромбоцитарной МАО типа Б у больных алкоголизмом и здоровых испытуемых *in vitro* показали, что этанол оказывает более выраженное ингибирующее действие на активность МАО тромбоцитов у больных алкоголизмом [8,9]. Однако Fathi et al. [11] в своих исследованиях не подтвердили наличие разницы в изменении активности тромбоцитарной МАО у больных алкоголизмом и здоровых испытуемых при ингибировании этанолом *in vitro*. В связи с этим нами были проведены исследования для уточнения характера влияния этанола на активность МАО типа Б тромбоцитов при алкоголизме.

МЕТОДИКА. Кровь, полученную из локтевой вены, вносили в пластиковую пробирку с 3,8 % раствором цитрата натрия в соотношении 9:1. Для получения плазмы, обогащенной тромбоцитами, кровь центрифугировали в течение 7 минут при 1000 об/мин. Тромбоциты выделяли по методу Балуды и др. [12]. Изучали влияние 400 мМ раствора этанола, приготовленного на фосфатном буфере с pH 7,4, на активность моноаминоксидазы типа Б (МАО-Б) тромбоцитов. Активность фермента определяли спектрофотометрическим методом с использованием в качестве специфического субстрата 0,045 М раствор солянокислого бензиламина [13] и выражали в наномолях на 1 мг белка в час. Содержание белка в тромбоцитах определяли методом Лоури [14].

Исследовали активность МАО-Б тромбоцитов у 30 мужчин с алкогольной зависимостью без сопутствующих психической и хронической соматической патологии, проходивших курс лечения в наркологическом стационаре. Забор крови проводили через 2-3 недели после купирования алкогольного абстинентного синдрома. Для исключения влияния фармакологических препаратов на активность МАО-Б за 3 дня до исследования всем больным полностью отменяли фармакотерапию. Контрольную группу составили 30 мужчин-добровольцев, не имеющих в анамнезе алкогольной зависимости и воздерживавшихся от употребления алкоголя как минимум 2-3 недели. Статистическая обработка полученных данных проводилась по методу Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Воздействие 400 мМ раствора этанола вызывало снижение активности МАО-Б тромбоцитов в обеих группах обследуемых. Как видно из данных, представленных в таблице, базальные уровни активности фермента у больных алкоголизмом и здоровых испытуемых достоверно не различались между собой. Ингибирующее действие этанола в группе больных с алкогольной зависимостью оказалось статистически достоверным ($p < 0,001$). В контрольной группе здоровых испытуемых, хотя и отмечалось некоторое снижение активности фермента под влиянием этанола, но оно было незначительным и в данном случае можно говорить лишь о тенденции к

ингибированию ($p > 0,05$). Сравнение аналогичных изменений активности между группами также выявило высокую степень статистической достоверности различий в выраженности ингибирующего действия этанола на активность тромбоцитарной MAO: у больных с алкогольной зависимостью ингибирующее действие этанола оказалось существенно более выраженным ($p < 0,001$).

Таблица. Ингибирование активности MAO-B 400 мМ раствором этанола

Группы обследуемых	Число обследованных	Активность MAO-B (нмоль/мг·ч)	
		Исходная	После воздействия этанола
Здоровые испытуемые	30	90,7±3,6	86,8±3,9
Больные алкоголизмом	30	84,03±3,4	68,4±2,5* ⁺

Примечания: 1. Статистическая достоверность различий между больными алкоголизмом и здоровыми испытуемыми: * - $p < 0,001$ (t-критерий Стьюдента). 2. Статистическая достоверность различий между исходной активностью MAO-B и активностью MAO-B после воздействия раствора этанола: + - $p < 0,001$ (t-критерий Стьюдента).

Полученные данные дают основание говорить о повышенной чувствительности MAO-B больных алкоголизмом к ингибирующему действию этанола, которая может являться одной из причин, ведущих к формированию алкогольной зависимости. Подобные идеи уже высказывались ранее рядом авторов [11, 9, 15]. Кроме того, было высказано предположение о генетически детерминированном дефиците активности MAO у больных алкоголизмом [16, 17], что приводит к снижению интенсивности метаболизма катехоламинов (КА), к дисфункции КА-системы и, как следствие, к формированию симптомов алкоголизма.

Существует представление о том [18], что изменение функций центральной нервной системы при алкогольной интоксикации в значительной мере опосредуется действием основного метаболита этанола – ацетальдегида. Ацетальдегид увеличивает высвобождение катехоламинов из адренергических терминалей и способен взаимодействовать с катехоламинами с образованием комплексных соединений [10]. В частности, комплексуясь с дофамином, ацетальдегид образует тетрагидроизохинолиновые алкалоиды (ТГИХ), которые являются лигандами опиатных рецепторов, и, как считается, могут во многом обуславливать вызываемую алкоголем эйфорию. Как известно, MAO типа B является одним из основных ферментов катаболизма катехоламинов. Поэтому можно предположить, что в силу более выраженного ингибирующего действия этанола на активность MAO типа B у больных алкоголизмом процесс образования ТГИХ у них вследствие употребления этанола может идти более интенсивно, что, возможно, приводит к более выраженному эйфоризирующему действию этанола на больных алкоголизмом и может обуславливать некоторые характерные симптомы этого заболевания, в частности, утрату контроля за потреблением алкоголя.

Полученные результаты свидетельствуют о потенциальной возможности использования исследования влияния этанола на активность MAO типа B

тромбоцитов в качестве диагностического теста на хроническую алкогольную интоксикацию. Возможно также, что особенности ингибирования этанолом активности МАО типа Б тромбоцитов могут иметь прогностическое значение для выявления генетической предрасположенности к развитию алкогольной зависимости. Предположения о диагностической и прогностической ценности особенностей ингибирования этанолом активности МАО тромбоцитов подтверждаются также результатами исследований May и Rommelspacher [19, 20].

ЛИТЕРАТУРА:

1. Анохина И.П. (1998) Вест. АМН СССР, № 3, 21-27.
2. Буров Ю.В., Ведерникова Н.Н. (1985). Нейрохимия и фармакология алкоголизма. М., Медицина.
3. Горкин В.З. (1981). Аминоксидазы и их значение в медицине. М., Медицина.
4. Крутицкий Е.М., Гриненко А.Я. (1996). Стабилизация ремиссий при алкоголизме. С.-Петербург, Гиппократ.
5. Сытинский И.А. (1980). Биохимические основы действия этанола на центральную нервную систему. М., Медицина.
6. Ambrozia K.W., Beyszewska M. (1997). Abstr. 6-th Congr. Eur. Soc. Biomed. Res. Alcohol, Stockholm, 28 June – 1 July, 1997: ESBRA, 1997. Alcohol and Alcoholism, 1997, 32, N.3, 397.
7. Orelan L. (1993). Monoamine oxidase: Basic and Clinical Aspects, USP, Utrecht, 219-247.
8. Pietrini P. et al. (1988). Alc. et benesere: Opin. confronto: 6 Congr. Nar., Firenze 27-29 off., 2. Abstr. Bologna, 90.
9. Reich T. (1988). N. Engl. J. Med., 318, № 3, 180-182.
10. Blum K., Trachtenberg M.C. (1988). J. Psychoactive Drugs, 20, № 3, 297-313.
11. Fathi S. et al. (1992). J. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 16, 1012-1020.
12. Балуда В.П., Баркаган З.С. и др. (1980). В сб.: Лабораторные методы исследования систем гемостаза, Томск, 114-116.
13. Москвитина Т.А., Волошина О.Н. (1985). Лаб. дело, № 5, 289-291.
14. Lowry O.H. et al. (1951). J. Biol. Chem., 193, 265-275.
15. Tabakoff B., Hoffman P. et al. (1988). N. Engl. J. Med., 318, № 3, 134-139.
16. Сорокина Т.Т. (1987). В сб.: Материалы международного симпозиума, Ленинград. М., 138-144.
17. Orelan L. et al. (1988). Proc. 4th Congr. Int. Soc. Biomed. Res. Alcohol (ISBRA). Kyoto. June 26 – July 2, 1988. Amsterdam etc., 207-210.
18. Anokhina J.P., Kogan B.M., Drozdov A.Z. (1988). Alcohol and Alcoholism, 23, № 5, 343-350.
19. May T., Rommelspacher H. (1994) J. Neural Transm. Suppl., 41, 69-73.
20. Rommelspacher H. et al. (1994) Alcohol Clin. Exp. Res., 18, № 6, 1322-1329.

Поступила 12. 05.99.

**ETHANOL INHIBITS MONOAMINE OXIDASE B ACTIVITY IN BLOOD
PLATELETS OF ALCOHOLIC PATIENTS**

E.M.KRUPITSKY¹, G.F.KARANDASHOVA¹, V.V.VOSTRIKOV³, N.M.LAVROVA³,
N.I.GRINENKO³, T.Y.SLAVINA³, A.Y.GRINENKO²

¹Regional Scientific Center for Research in Addictions and Psychopharmacology associated
with Pavlov St.Petersburg State Medical University

²Department of Addictions, St.Petersburg Medical Academy for Postgraduate Education

³Leningrad Regional Dispensary of Narcology

188661, Leningrad Region, Vsevolozhsky district, Novo-Deviatkinno 19/1, tel/fax: 532-73-97,
E-mail: kru@lond.spb.su

The influence of 400 mM ethanol on the activity of monoamine oxidase type B (MAO-B) of blood platelets has been studied in vitro in 30 alcoholic patients and 30 healthy volunteers. Benzylamine was used as a substrate for MAO-B. MAO-B inhibition by ethanol was higher in alcoholics compared to healthy volunteers. The higher vulnerability of MAO-B of alcoholics inhibiting action to of ethanol may be one of the mechanisms underlying some symptoms of alcoholism.

Key Words: alcoholism, monoamine oxidase, blood platelets, ethanol, inhibition