

Роль ацетальдегида в патогенезе алкоголизма

ЗИМАТКИН С.М.

д.б.н., профессор, заведующий кафедрой гистологии Гродненского государственного медицинского университета, Беларусь

Обсуждается роль ацетальдегида (АА) в патогенезе алкоголизма. Первый продукт окисления алкоголя в организме, АА является высокоактивным соединением. АА легко связывается с карбонильными и сульфгидрильными группами белков, вызывая их конформационные изменения и нарушения активности многих ферментов, белков-переносчиков и рецепторов. Конкурируя за фермент альдегиддегидрогеназу (АльДГ) с биогенными альдегидами, он нарушает метаболизм биогенных аминов. При конденсации последних с АА образуются алкалоиды с морфиноподобным действием, действующие как ложные нейротрансмиттеры. В результате нарушаются метаболизм и функции определенных нейронных систем мозга. В частности, АА активирует дофаминергические нейроны, что приводит к двигательному и психоэмоциональному возбуждению, положительному подкреплению. Следствием этого является усиление влечения к алкоголю как к метаболическому предшественнику АА в мозге. Результирующий поведенческий эффект этанола зависит от баланса между аверсивными (на периферии) и подкрепляющими (в мозге) свойствами АА. Устойчивость структур мозга и организма в целом (толерантность) к этанолу также зависит от уровня АА, образующегося в крови и мозге после приема алкоголя. Каталаза и другие этанолокисляющие ферменты мозга могут локально, в повышенных количествах образовывать АА в определенных структурах мозга (в частности, в дофаминергических нейронах), который стимулирует дальнейшее потребление алкоголя. Напротив, АльДГ уменьшает содержание АА и его возмозный аверсивный эффект, сдерживающий потребление алкоголя. Врожденные особенности этанолметаболизирующих ферментов и их нарушения под действием алкоголя оказывают влияние на эти процессы. В целом, АА, опосредуя многие эффекты этанола в организме и, особенно, в мозге, является важным компонентом патогенеза алкоголизма, который следует учитывать при разработке эффективных методов метаболической терапии этого заболевания.

Введение

При употреблении алкоголь быстро всасывается в кровь и разносится по всему организму, свободно проходя через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в ткани мозга. Он окисляется преимущественно в печени (>80%) с помощью фермента АльДГ (>90%), цитохрома P450 и каталазы (<10%) со скоростью 8–10 г/ч. Образующийся при этом АА окисляется с помощью фермента АльДГ до ацетата, который затем подвергается дальнейшим метаболическим превращениям вплоть до углекислого газа и воды [18].

Сам этанол в тех концентрациях, в которых он обычно поступает в организм, является сравнительно инертным соединением, а токсическое действие оказывает главным образом его первый метаболит — АА [53]. Последнему приписывают центральную роль в формировании большинства биохимических и клинических проявлений хронического злоупотребления алкоголем, а алкоголизм рассматривают как заболевание, в патогенезе которого ведущая роль принадлежит нарушению обмена эндогенного АА [19]. АА вызывает разнообразные эффекты в мозге, которые приводят к целому ряду изменений поведения, включая эйфорию, нарушения двигательной активности, агрессию, привыкание и зависимость, а также ряд повреждений в организме как на периферии (печень, поджелудочная железа, соединительная и мышечная ткани), так и в центральной нервной системе [53]. Важная роль АА в патогенезе алкоголизма вполне объяснима в связи с данными о повышении его уровня в крови больных алкоголизмом. Это происходит в результате дисбаланса между скоростью образования и разрушения АА вследствие прогрессирующего дефицита НАД⁺ в организме и угнетения АльДГ. При этом окисление этанола в печени переключается на катализный и микросомальный пути, не требующие этого кофактора [18]. Это позволило некоторым исследователям рассматривать алкоголизм как «хронический альдегидизм» [136]. Роль АА в этиологии и патогенезе алкоголизма представляется еще более важной в свете концепции о значении

продуктов конденсации АА с биогенными аминами — алкалоидов с морфиноподобным действием. Эти вещества высвобождаются в окончаниях аминергических нейронов, вызывая медиаторное действие на постсинаптические рецепторы, конкурируя с истинными трансмитами и функционируя, таким образом, как ложные передатчики [45, 50]. Выдвинута гипотеза, согласно которой алкоголики наследуют некий нейрхимический механизм («алкоген»), благоприятствующий синтезу морфиноподобных алкалоидов в мозге [88, 118]. Роль АА в опосредовании действия этанола на мозг является крайне противоречивой темой, активно обсуждаемой в мировой литературе [12, 50, 71, 103, 120].

Целью настоящего обзора являются анализ и обобщение данных литературы и результатов собственных исследований о роли АА в патогенезе алкоголизма. При этом особое внимание будет уделено действию АА в мозге и его влиянию на влечение и устойчивость к алкоголю без обсуждения известной роли АА в развитии алкогольной патологии периферических органов.

Периферические эффекты АА

Повышенные концентрации АА в крови традиционно ассоциируются с его токсическим, аверсивным действием, возникновением отвращения к потреблению этанола. На этом основана медикаментозная метаболическая терапия алкоголизма, когда прием препаратов, угнетающих АльДГ, значительно повышает уровень АА в крови после употребления даже незначительных доз алкоголя и, как следствие, вызывает ряд токсических эффектов. Среди них наиболее характерными являются: расширение кровеносных сосудов, повышение температуры кожи, субъективное ощущение жара и горячих приливов к лицу, повышение частоты сердцебиения и дыхания, падение кровяного давления, ощущение сухости во рту, аллергические реакции, рвота, головная боль [96, 115].

Эти эффекты обычно описываются термином *чувствительность к алкоголю*. Они реализуются через катехоламины, опиоидные пептиды, простагландины, гистамин и кинино-

вый механизм [53]. Очевидно, что причиной повышения уровня АА в крови может быть дисбаланс между скоростями окисления этанола (преимущественно с помощью АльДГ) и АА (преимущественно с помощью АльДГ). Повышение уровня АА сопровождается возрастанием уровня катехоламинов в крови в результате его выброса из адренергических нервных окончаний или хромоаффинных клеток надпочечников. Описанные периферические эффекты АА в значительной степени опосредуются гистамином, выделяемым тучными клетками рыхлой соединительной ткани. При этом гистамин воздействует на гистаминовые рецепторы H1 и H2 кровеносных сосудов и других внутренних органов, что приводит к расширению мелких кровеносных сосудов и увеличению проницаемости кровеносных капилляров и венул. Блокада гистаминовых рецепторов с помощью их антагонистов предупреждает развитие многих периферических эффектов АА [144]. Наряду с этими отмечены и эйфорические ощущения, которые возникают при действии АА в мозге [53].

Возможность проникновения периферического АА в мозг

Образующийся на периферии при окислении этанола АА плохо проникает из крови в ткань мозга из-за мощного метаболического барьера для альдегидов в составе гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Он обеспечивается АльДГ, повышенная активность которой выявляется биохимически в изолированных сосудах мозга [95] и гистохимически в эндотелии кровеносных капилляров и окружающих астроцитах [10, 143].

Для того, чтобы АА мог насытить АльДГ ГЭБ и проникнуть в мозг, концентрация его в крови должна превысить 200 μM [52, 116]. В других работах приводится более низкая критическая концентрация АА в крови — 50 μM , выше которой он начинает определяться в ткани мозга [125, 137]. Такие высокие концентрации АА никогда не встречаются в крови нормальных экспериментальных животных или человека даже после введения в организм очень больших доз алкоголя [152]. Более того, АА совсем не выявляется в крови после потребления этанола у здоровых людей, не принимающих ингибиторы АльДГ [54].

При этом в мозге можно выделить еще и гемато-ликворный барьер, представленный АльДГ эпендимоцитов сосудистых сплетений, продуцирующих спинномозговую жидкость и ликворо-тканевой барьер, представленный эпендимоцитами, выстилающими желудочки и каналы мозга [10, 143]. В ликворе крысы после внутрижелудочного введения этанола (15%, 3 г/кг) на фоне ингибиторов АльДГ концентрация АА меняется от 110 μM (через 30 мин) до 40 μM (через 4 ч), при 130–140 μM в крови [78, 116]. То есть барьер для АА между кровью и спинномозговой жидкостью существует, но он менее значителен, чем между кровью и тканью мозга.

После внутрибрюшинного введения самого АА в дозе 20 и 100 мг/кг он проникает через ГЭБ и в больших концентрациях определяется в мозге [68, 135]. Нами показано, что введенный внутрибрюшинно беспородным и C57/BL мышам в больших дозах (50–300 мг/кг) АА быстро всасывается в кровь и уже через 5 мин достигает в мозге очень высокого уровня (0,2–3 мМ), а затем быстро метаболизируется, снижаясь в 2–3 раза через 15 мин после введения [14]. Показано, что при введении этанола (1 г/кг, внутрибрюшинно) на фоне угнетения активности АльДГ цианамидом (100 мг/кг) уровень АА в микродиализате стриатума в

4 раза меньше, чем в крови. Это указывает на сохранение ГЭБ для АА, несмотря на его огромные концентрации в крови в этом опыте ($>600 \mu\text{M}$) и угнетение АльДГ барьеров мозга цианамидом [75]. Таким образом, периферический АА в обычных условиях, без воздействия ингибиторов АльДГ, в мозг, по-видимому, не проникает.

Присутствие АА в мозге при потреблении/введении алкоголя

Прямыми методами свободный АА в мозге обнаружить не удастся, из-за его низких концентраций, высокой реакционной способности и артефактного образования АА из этанола в момент депротенинизации проб. Одним из косвенных доказательств присутствия АА в мозге является повышение уровня *сальсолинола* — продукта конденсации АА и дофамина в мозге животных и людей после введения/потребления алкоголя. Возможность образования алкоолоидов при конденсации АА и дофамина была показана еще в 1970-е годы [49]. У алкоголиков в аутопсийных образцах мозга содержание сальсолинола (определялся газохроматографически масспектрометрически) обычно составляло около 1% от содержания дофамина. Уровень сальсолинола у алкоголиков в состоянии алкогольной интоксикации был значительно выше, чем у алкоголиков в состоянии абстиненции [117]. Образование сальсолинола в стриатуме путем прижизненного микродиализа показано при высоких уровнях АА в крови крыс [76]. Недавно установлено также, что сальсолинол в мозге человека может синтезироваться из дофамина и АА с помощью фермента R-сальсолинол-синтазы. Установлено, что N-метилсальсолинол оказывает нейротоксическое действие на дофаминергические нейроны мозга, вызывая в них апоптоз [93].

В мозге крыс после острого введения этанола в большой дозе (5 г/кг) и после многократного введения (в течение 5–6 дней) определяется значительное количество α -карболина *гармана* (продукта конденсации АА и серотонина). При этом динамика экскреции гармана с мочой коррелировала с изменениями его содержания в мозге [111]. Экскреция этого соединения была значительно выше у алкоголиков по сравнению со здоровыми людьми и коррелировала с длительностью потребления алкоголя, уровнем предшествовавшего в течение 6 мес. потребления алкоголя, степенью алкогольной интоксикации в момент исследования [110]. Предполагают, что тетрагидрокарболины — продукты конденсации АА с серотонином в окончаниях серотонинергических нейронов и их метаболиты вызывают выделение дофамина и эндогенных опиоидов в мозге. Оба эти эффекта могут приводить к усилению влечения к алкоголю и развитию алкогольной зависимости [139].

Доказательством присутствия АА в мозге при хроническом потреблении/введении этанола является также обнаружение *аддуктов* АА с белками. Иммуногистохимически эти аддукты выявлены в коре мозга и мозжечка у некоторых крыс АА и АНА, потреблявших этанол в течение 21 мес. [107]. Эти аддукты с помощью иммуноблоттинга обнаружены также в мозге крыс, в течение года получавших этанол. Иммуногистохимически эти аддукты обнаружены в нейронах коры мозга, в клетках зернистого слоя мозжечка и зубчатой извилины, нейронах среднего мозга [134]. Аддукты АА с белками обнаружены иммуногистохимически в коре мозга крыс уже через 7 дней после потреб-

ления ими жидкой алкогольной диеты [92], а также во фронтальной коре больших полушарий и среднем мозге алкоголиков при аутопсии [91]. Кроме того, как с помощью тонкослойной хроматографии, так и иммуногистохимически в различных участках коры больших полушарий погибшего алкоголика обнаружены аддукты АА с ДНК [124].

Поскольку образующийся при окислении этанола на периферии АА в обычных условиях не проходит через ГЭБ, единственной возможностью его появления в мозге является образование из этанола в самой ткани мозга. Возможность окисления этанола и образование из него АА были установлены для клеток и гомогенатов мозга [35, 65, 146, 148], а недавно и для живого мозга [3]. Однако, в отличие от периферии, в ткани мозга скорость окисления этанола очень низка и основными этанолюкисляющими ферментами являются каталаза и цитохром P450 2E1 [151].

Влияние АА на потребление этанола

Хорошо известно, что накопление АА в крови может предупреждать дальнейшее потребление алкоголя. На нескольких линиях крыс, выведенных по принципу их различного предпочтения к этанолу, показано, что введение этанола вызывает более значительное повышение АА в крови крыс, отвергающих этанол, по сравнению с животными, предпочитающими его [104]. Кроме того, мыши с генетической недостаточностью АльДГ2, у которых возникает высокий уровень периферического АА после введения этанола, отвергают алкоголь [73]. Подобные результаты получены и у людей, у которых имеется аллель АльДГ2*2, кодирующий неактивную форму фермента АльДГ 2. Поскольку у этих людей после приема алкоголя уровень АА в крови очень высок, они потребляют значительно меньше алкоголя, что предупреждает развитие у них алкоголизма [53]. Считается, что поведенческие эффекты АА зависят от места его накопления в организме после введения алкоголя: накопление АА в крови индуцирует аверсивный эффект, который предупреждает дальнейшее потребление алкоголя, в то время как действие АА непосредственно в мозге оказывает главным образом подкрепляющее действие и стимулирует дальнейшее потребление этанола. В экспериментах на животных следствием накопления АА в организме является баланс между его центральным подкрепляющим и периферическим аверсивным действием [102].

Вышесказанное подтверждается многочисленными исследованиями. Показано уменьшение потребления этанола после введения ингибиторов АльДГ, повышающих уровень АА в крови. Предварительное введение цианамида увеличивало уровень АА в крови и резко снижало потребление этанола и индуцированную этанолом двигательную активность [123]. Эти эффекты частично снимались ингибитором АльДГ 4-метилпиразолом [115]. Это объясняется тем, что пиразол уменьшает образование АА из этанола и накопление его в крови. С другой стороны, сам 4-метилпиразол угнетал потребление этанола у предпочитающих алкоголь крыс линии Р [71]. Это можно объяснить блокадой образования в мозгу из этанола АА, обладающего подкрепляющим действием, поскольку метилпиразол угнетает не только АДГ, но и цитохром P4502E1, важный фермент, окисляющий этанол до АА в самом мозге [20]. То есть при введении пиразола окисление этанола может угнетаться не только на периферии, но и в мозге.

Показано, что образующийся в мозге из этанола АА опосредует формирование острой толерантности к моторным нарушениям, вызываемым этанолом, стимулирует дальнейшее потребление этанола у крыс чилийских линий UChA и UChB, с соответственно низким и высоким потреблением алкоголя [130]. К этому выводу авторы пришли на основании результатов экспериментов, в которых введение животным этанола на фоне действия ингибитора каталазы аминотриазола нарушало формирование острой толерантности к этанолу и усиление потребления 10% этанола в условиях свободного выбора [130]. Однократное введение АА стимулирует дальнейшее добровольное потребление этанола у крыс, предпочитающих этанол [129], что предполагает действие АА на мотивационные системы мозга.

Предполагается, что АА оказывает двойное воздействие на потребление этанола: малые концентрации АА в мозге усиливают положительное подкрепление (увеличивают потребление), а большие — преимущественно аверсивное (уменьшают потребление). АА (50 мг/кг, внутрибрюшинно) усиливал предпочтение места у крыс UChB (с высоким потреблением этанола) и вызывал аверсию места у крыс UChA. В следующем эксперименте введение АА (50 мг/кг, внутрибрюшинно) стимулировало потребление этанола у крыс UChB, но не у крыс UChA. Интересно, что уровень АА в венозной крови мозга после его внутрибрюшинного введения был выше у крыс UChA, вероятно, из-за пониженной элиминации АА у этих животных по сравнению с крысами UChB. При внутрибрюшинном введении АА в дозах 50, 100 и 150 мг/кг вызывал значительную аверсию у крыс UChA, но ни в одной из доз не проявлял аверсивного действия у крыс UChB, вероятно, из-за повышенного накопления АА в мозге вследствие недостаточности АльДГ2 [104].

Возможно, вышеперечисленные эффекты зависят от уровня АА в мозге, который определяется его проникновением из крови, скоростью образования из этанола и дальнейшим окислением с помощью АльДГ в самом мозге. Вероятно, для подкрепляющего действия необходима оптимальная концентрация АА в строго определенных структурах мозга. Это предположение подкрепляется данными о положительной корреляции между активностью АльДГ мозга и потреблением этанола у трех линий крыс [122]. Показано, что потребление алкоголя крысами коррелировало с активностью АльДГ как митохондрий, так и микросом их мозга [121]. Предполагается, что повышенное содержание АА в мозге приводит к образованию тетрагидроизохинолиновых алкалоидов, обладающих мощным и долговременным подкрепляющим действием [106].

Таким образом, АА воздействует на влечение к алкоголю двумя путями. С одной стороны, возникает неприятная аверсивная реакция, которая защищает организм от дальнейшего чрезмерного потребления алкоголя, а с другой стороны — эйфория, которая подкрепляет и стимулирует потребление алкоголя. Тонкий баланс между аверсивным и стимулирующим действием АА будет определять дальнейшее потребление алкоголя [53].

Активность каталазы мозга и потребление этанола

Как известно, каталаза играет ключевую роль в окислении этанола и образовании из него АА в мозге. Поэтому именно этому ферменту мозга уделяется так много внимания. Выявлена положительная корреляция между актив-

ностью каталазы мозга и добровольным потреблением этанола у крыс [25, 28, 37, 80, 116]. Это наблюдение было сделано в условиях свободного выбора между водой и этанолом в течение 25 дней; при этом не происходило индукции каталазы в мозге. Причем корреляция сохранялась даже в случае, когда образцы мозга брались спустя 15 дней после прекращения доступа к этанолу.

Однако, чтобы полностью исключить влияние алкоголя на активность каталазы, в другом эксперименте кровь из хвостовой вены брали у молодых интактных крыс (в возрасте 60 дней), не имевших контакта с этанолом. Затем у этих крыс измеряли добровольное потребление этанола. При этом была обнаружена положительная корреляция ($r = 0,82$) между активностью каталазы эритроцитов и последующим потреблением животными этанола [25]. Более того, активность каталазы в крови, взятой до добровольного потребления этанола, коррелировала с активностью каталазы в образцах крови и мозга, полученных после окончания потребления этанола. Интересно отметить также, что наибольший вклад в обнаруженную корреляцию внесли животные, потреблявшие большие и средние уровни этанола (>2 г/кг/день), возможно, потому, что каталаза не контролирует потребление этанола у мало пивших животных ($<1,5$ г/кг/день). Это подтверждает предположение, что каталаза и метаболизм этанола в мозге могут вносить вклад в регуляцию потребления этанола [31, 81].

Далее, логично было предположить, что если каталаза мозга играет роль в поведенческих эффектах этанола, то различное влечение к этанолу у животных разных инбредных линий может быть обусловлено различной активностью каталазы. Действительно, обнаружено, что активность каталазы мозга у мышей C57BL/6 (с высоким потреблением этанола) и мышей DBA/2 (отвергающих этанол) значительно различалась [30]. Более того, также наблюдались внутрилинейные корреляции между активностью каталазы мозга и потреблением этанола [30]. Обнаружена более высокая активность каталазы в мозге крыс линии P (с высоким влечением к алкоголю), по сравнению с крысами NP (с низким влечением к алкоголю) и крысами Long-Evans, а также ее положительная корреляция с потреблением животными алкоголя [63]. Эти данные были подтверждены чилийскими учеными [51], которые наблюдали более высокую активность каталазы крови и мозга у крыс, выведенных по признаку высокого потребления алкоголя.

В дополнительном эксперименте исследовали добровольное потребление этанола у двух линий мышей, в одной из которых были генетически бескаталазные животные. Эти мыши были первоначально получены от мышей линии C3H под действием рентгеновского облучения [59] и имеют автосомальную врожденную акаталаземию, при которой отсутствует каталаза в печени, крови и мозге. Когда акаталазные мыши были тестированы на предпочтение к этанолу, оказалось, что они предпочитали **больше**, а не меньше этанола, по сравнению с контрольными нормальными мышами, но только в больших концентрациях этанола в потребляемой жидкости (12—18%) [33]. Кроме того, была найдена не положительная, а **отрицательная** корреляция между активностью каталазы мозга и потреблением этанола у инбредных мышей линий C57BL/6J и DBA/2J, а также рекомбинатных инбредных линий, полученных при их скрещивании [64]. Показано, что у мышей C57BL/6J

(предпочитающих этанол) активность каталазы мозга **ниже**, чем у мышей DBA/2J (отвергающих этанол) [67]. Эти данные находятся в некотором диссонансе с результатами многих других исследований, что пока не находит объяснения.

Активность каталазы мозга положительно коррелировала с потреблением этанола у крыс Long-Evans [57]. Было изучено влияние аминотриазола на добровольное потребление этанола у этих животных. Установлено, что дозы аминотриазола, вызывающие максимальное угнетение активности каталазы мозга, уменьшали потребление этанола на 60—70% по сравнению с исходным потреблением этанола этими же животными. Дозы аминотриазола, вызывающие меньшее угнетение активности каталазы — на 25 и 50% соответственно, вызывали уменьшение потребления этанола на 20 и 40% соответственно [32]. На мышках Swiss-Webster были получены аналогичные результаты [79]. В этих исследованиях аминотриазол не оказывал влияния на уровень этанола [29, 34, 36] и скорость элиминации этанола в крови [128]. Авторы отмечали также, что сам аминотриазол не оказывал влияния ни на один из изученных видов поведения и изменения поведения, вызванные морфином, пентобарбиталом или литием, что указывает на специфичность взаимодействия этанола с каталазой. Поэтому полученные результаты наиболее логично было бы объяснить угнетающим действием аминотриазола на каталазу мозга и изменениями, которые это вызывает в наработке АА в мозге [120]. То есть, при угнетении каталазы в мозге из этанола не образуется достаточного количества АА, способного стимулировать дальнейшее потребление алкоголя [79]. Это же предположение может объяснить и указанное выше противоречие: отрицательную корреляцию между активностью каталазы и потребностями этанола.

Все изложенные выше данные о связи каталазы мозга с предпочтением и потреблением этанола животными авторы объясняют центральным метаболизмом этанола до АА, который может играть роль в регуляции добровольного потребления этанола [120]. Более того, они пытаются распространить это положение и на другие поведенческие эффекты этанола.

Активность каталазы и потребление алкоголя в человеческой популяции

В исследованиях на людях исходили из того, что активность каталазы крови отражает активность каталазы мозга. Взаимосвязь между активностью каталазы крови и потреблением алкоголя была исследована на 191 добровольце [79]. Участники предоставляли информацию о потреблении лекарств и алкоголя в течение последнего и типичного 30-дневного периода; у них также брали 100 мкл крови для исследования. Результаты выявили значительную положительную корреляцию между потреблением алкоголя, численную как типичное потребление в течение 30 дней, и активностью каталазы ($r=0,43$, $p<0,001$). Затем 40 чел., выявленных как использующие много лекарств, были удалены из выборки, и результат корреляции значительно улучшился ($r=0,65$, $p<0,001$) [79].

Взаимосвязь между активностью каталазы и семейной историей алкоголизма исследовали у 421 чел. Обследуемые были разделены на две группы: имеющие такую историю и не имеющие. Результаты показали, что первая группа имела более высокую активность каталазы крови по

сравнению со второй. В обеих группах выявлена корреляция между активностью каталазы и потреблением алкоголя; при этом в 1-й группе она была более высокой ($r=0,47$), чем во второй ($r=0,26$). Множественный регрессионный анализ выявил значительный вклад каталазы в вариативность потребления алкоголя [81]. 80 добровольцам с различным потреблением алкоголя было предложено 0,5 г/кг алкоголя или контрольный раствор. При этом не было обнаружено индукции каталазы [81]. Следовательно, высокая активность каталазы может быть маркером высокого риска развития влечения к алкоголю.

В следующей работе этих же канадских ученых были исследованы группа жителей Израиля с генетической недостаточностью каталазы и контрольная группа людей того же этнического происхождения [29]. Хотя различий в уровне потребления алкоголя между ними не найдено, в группе акаталазных людей найдена положительная корреляция между остаточной активностью каталазы и уровнем потребления алкоголя. То есть, несмотря на врожденно низкую активность, каталаза может участвовать в регуляции потребления алкоголя. Можно предполагать, что активность каталазы определяет количество АА, образующегося в мозге из экзогенного этанола. Этот АА опосредует свое подкрепляющее действие на поведение через взаимодействие с нейротрансмиттерными системами мозга, вовлеченными в опосредование алкогольной мотивации (влечения к алкоголю).

Значение каталазы мозга в центральных эффектах алкоголя, несмотря на ее низкую активность в целом мозге, может быть связано с ее высокой локальной активностью в важных структурах мозга, таких, как аминергические нейроны, что может приводить к повышенному образованию в них АА из этанола [147]. Кроме того, аминергические нейроны обладают неэффективной системой удаления АА, который в повышенных количествах образуется в них каталазой из этанола. Это может приводить к локальному накоплению АА после введения этанола, активации аминергических нейронов мозга [66, 68] и соответствующей стимуляции потребления этанола, что объясняет роль каталазы и АА мозга в реализации центрального психофармакологического действия этанола и указывает возможный путь участия аминергической системы мозга в центральных механизмах влечения к этанолу [147].

Альдегиддегидрогеназа мозга и влечение к алкоголю

В ряде работ показана высокая положительная корреляция между активностью АльДГ мозга и добровольным потреблением алкоголя. Это установлено у всех основных линий лабораторных крыс как в нормальных условиях [22, 23, 121, 122], так и при различных экспериментальных воздействиях, меняющих активность АльДГ [24, 115]. Основываясь на этих данных, исследователи постулируют существование в мозге ферментной системы, опосредующей добровольное потребление алкоголя крысами. Основной ее компонент — фермент, контролирующий окисление АА в мозге — АльДГ. Электрофоретический анализ гомогенатов коры мозга крыс линий с различным отношением к алкоголю обнаружил различия в изоферментном составе АльДГ [139].

Альдегидокисляющая способность мозга (но не печени) крыс линии UchB, характеризующейся высоким уровнем добровольного потребления этанола, больше, чем у крыс линии UchA с низким потреблением алкоголя [130, 131]. Угне-

тение активности АльДГ мозга крыс линии UchB сопровождалось снижением потребления ими этанола [133]. Авторы работы полагают, что механизм влечения к алкоголю связан с локальным уровнем АА в мозге, возникающим при употреблении этанола и зависящим от активности АльДГ мозга. Интересно, что митохондрии, выделенные из мозга крыс UchB (с высоким потреблением этанола), обладают более высокой активностью АльДГ2 как следствие более высокого сродства для ее кофактора, NAD^+ (K_m для NAD^+ у них была в 5 раз ниже, чем у крыс UchA) [105]. Это может играть решающую роль в живом организме в условиях недостаточности NAD . Напротив, *in vitro* в условиях избытка NAD активность АльДГ у этих линий животных не различается. По последним данным, неодинаковое сродство АльДГ к коферменту связано с генетическими различиями в кодировании АльДГ2 [106].

Вместе с тем, при тестировании беспородных белых крыс в условиях минимального контакта их с этанолом различия активности АльДГ в целом мозге крыс, предпочитающих алкоголь или воду, не выявлялись, а активность митохондриальной АльДГ (с субстратами — уксусным и глицеральным альдегидами) была ниже у самцов, предпочитающих этанол. С АА в качестве субстрата активность фермента была одинаковой у обеих групп животных в коре и гипоталамусе, у предпочитающих этанол крыс в мозжечке она выше, а в базальных ганглиях — ниже [21]. Более значительные локальные особенности активности АльДГ в отдельных структурах и типах клеток мозга обнаружены у животных, различающихся по предпочтению этанола, в условиях длительного непрерывного тестирования крыс [140].

У крыс линий AA и ANA, соответственно предпочитающих и отвергающих этанол, существенных различий в активности АльДГ как в общем гомогенате, так и в субклеточных фракциях целого мозга не обнаружено [72]. Однако авторы этой работы отмечают, что анализ целого мозга мог не выявить функционально важные локальные различия. Эти различия действительно были позднее обнаружены нами гистохимическим методом в отдельных микроструктурах и типах клеток мозга [141]. Крысы и мыши, предпочитающие этанол, имели более высокую активность АльДГ в печени и пониженный уровень АА в крови после введения этанола по сравнению с животными, отвергающими этанол [71]. Предполагается, что высокая активность АльДГ может ускорять удаление образующегося из этанола АА и увеличивать потребление этанола в результате уменьшения аверсивного действия АА [71].

Возможности экспериментального изучения роли АльДГ в метаболизме АА и регуляции потребления значительно расширились в связи с созданием трансгенных мышей, лишенных активности АльДГ. Показано, что у таких животных резко снижены предпочтение и потребление алкоголя, при этом по уровню АА в крови и мозге они отличаются от контрольных животных, однако концентрация АА в мозге коррелировала с избеганием алкоголя [73].

Возможность участия АльДГ в механизмах, контролирующих добровольное потребление этанола, вытекает из результатов нашего анализа топографического распределения этого фермента в ЦНС. Так, в перикарионах аминергических нейронов всех отделов мозга животных и человека в отличие, например, от холинергических нейронов, обнаружена крайне низкая активность АльДГ [5, 17,

142, 143]. Вместе с тем, именно в аминергических нейронах выявлена наибольшая в ЦНС активность каталазы, окисляющей свободно проникающий в мозг этанол до АА [147]. Это может обеспечивать избирательное накопление в аминергических нейронах АА, как известно, опосредуемого через возбуждение аминергических систем мозга подкрепляющее действие этанола, что лежит в основе влечения к алкоголю. Это указывает на один из возможных механизмов вовлечения аминергических систем мозга в формирование алкогольной мотивации.

АльДГ может также принимать участие в системе запуска влечения к алкоголю через активацию холинергических пейсмекерных нейронов латерального гипоталамуса [15]. Установлено, что эти нейроны переднего мозга обладают максимальной активностью АльДГ; особенно высока она у животных с выраженной алкогольной мотивацией [13, 141]. При искусственном усилении последней именно в этих нейронах развиваются закономерные морфофункциональные изменения (увеличение размеров тел нейронов, их ядер и ядрышек), свидетельствующие о возбуждении и активации этих нейронов. Это указывает на участие их в формировании влечения к этанолу и важную роль АльДГ в их избирательной гиперреактивности [11].

На связь системы АльДГ мозга с влечением к алкоголю указывают и различия в активности и субстратной специфичности АльДГ в структурах мозга беспородных крыс, предпочитающих этанол или воду, а также существенные, генетически обусловленные локальные особенности АльДГ мозга животных линий АА (с высоким влечением к алкоголю) и АНА (без влечения) [7, 141]. Это подтверждает и активация АльДГ структур мозга при хроническом введении этанола взрослым животным и особенно после антенатальной алкоголизации, ведущей к формированию повышенного влечения к этанолу и алкогольной зависимости [13].

Положительное подкрепляющее действие АА в мозге

АА обладает положительным подкрепляющим действием, способностью вызывать положительное эмоциональное состояние, эйфорию, лежащую в основе патологического влечения к алкоголю и собственно алкоголизма [1, 141]. Этот феномен исследовался многими учеными и на различных моделях. Установлено, что именно первый метаболит этанола, АА, а не сам этанол, оказывает подкрепляющее действие в мозге. Это подтверждается самовведением АА, но не этанола в желудочки мозга у крыс; причем такое самовведение сопровождалось последующим усилением влечения к этанолу [26, 119]. Показано, что АА может самовводиться животными различными путями: крысы нажимали на педаль, чтобы получить дозу АА в желудочки мозга [41, 42], внутрибрюшинно [90] или внутривенно [90, 126]. Когда АА вводился в течение нескольких дней, предпочтение этанола усиливалось, хотя количество добровольно потребляемого этанола животными при этом было небольшим и признаков интоксикации не наблюдалось [27, 42, 89].

После введения АА у животных развивалось предпочтение того места, где он вводился (показатель подкрепляющего действия вещества) [119]. Причем АА вызывает предпочтение крысами места так же сильно, как героин и кокаин [119]. Это показано как для введения АА в желудочки мозга [119], так и внутрибрюшинно [101]. Позднее было изучено подкрепляющее действие АА при введении его в вентраль-

ную тегментальную область мозга [109], где, как известно, такое действие оказывает этанол. В этой области находятся тела нейронов мезолимбической дофаминергической системы мозга, которая участвует в опосредовании положительного подкрепляющего действия веществ. Крысам линии Р (предпочитающим алкоголь) в эту область мозга вживляли канюли, через которые они могли вводить себе туда АА в разных концентрациях. Установлено, что крысы охотно вводили себе АА в концентрации 6–90 мкМ более 30 раз за 4-часовой период исследования (примерно каждые 8 мин). По мнению авторов, эти концентрации АА могут теоретически возникать в мозге при содержании в нем этанола 45–200 мг%. При перерасчете это составляет 9–41 мМ этанола (такие концентрации обычно возникают в мозге крысы при малых и средних дозах этанола — 1–3 г/кг внутривенно). При этом животные хорошо различали активную и неактивную педали, а также уменьшали самовведение, когда АА замещали искусственной спинномозговой жидкостью. Следовательно, АА действительно обладает сильным подкрепляющим действием в вентральной тегментальной области крыс линии Р. При этом АА был в 1000 раз более эффективен, чем этанол [109]. Учитывая данные о высокой активности каталазы в аминергических нейронах мозга крысы [147], способной окислять этанол до АА, можно полагать, что именно образующийся АА опосредует подкрепляющее действие этанола в вентральной тегментальной области.

Возможным механизмом такого действия АА считают его способность стимулировать аминергические системы мозга — важного компонента «системы удовольствия» мозга. При этом показано ускорение кругооборота моноаминов в мозге мышей: снижение содержания моноаминов и увеличение их метаболитов, сопровождающееся двигательным возбуждением при острой ингаляции АА [66]. Хроническое воздействие паров этанола и АА, напротив, вызывает снижение кругооборота, увеличение содержания в мозге всех основных моноаминов и центральную депрессию [26, 66, 119]. Возможно, это связано с торможением аминергических систем мозга в результате длительной стимуляции этанолом (АА). Механизм подкрепляющего действия АА становится понятным в связи с данными о прямом активирующем действии АА на дофаминергические нейроны вентральной тегментальной области мозга [60].

В другом эксперименте животные самовводили 0,15%-ный этанол или 0,15%-ный этанол + 8–64 мкМ ингибитора каталазы аминотриазола (предполагалось, что это должно предотвратить превращение этанола в АА в мозге). Установлено, что аминотриазол не угнетал самовведение этанола в вентральную тегментальную область у крыс. На основании этого авторы делают ложный (с нашей точки зрения) вывод, что не только АА, но и сам этанол (без АА) может оказывать подкрепляющее действие в этой области мозга [87]. Этот вывод неверный, поскольку концентрация аминотриазола, которую авторы использовали для локального угнетения каталазы мозга, явно недостаточна. Для эффективного угнетения каталазы гомогенаты мозга обычно *преинкубируют* (в течение 20 мин) с 5–10 мМ аминотриазолом [35, 65, 87, 148]. Более того, показано, что преинкубация даже с 1 мМ аминотриазолом совершенно не угнетает каталазу мозга [65].

Особенно интересно, что у людей после употребления малых доз алкоголя на фоне лечения алкоголизма ингибиторами АльДГ наблюдается усиление эйфорического эффекта этанола; т.е. иногда последствия взаимодействия алкоголя и дисульфирама могут быть приятными [27, 43]. В литературе описано много случаев эйфорического действия на людей этанола (АА), связанных с употреблением ингибиторов АльДГ или генетической недостаточностью этого фермента [55]. Это может быть вызвано с накоплением АА в мозге из-за нарушения его окисления с помощью АльДГ.

Анализируя все накопленные данные литературы, можно прийти к заключению, что именно первый продукт метаболизма этанола в организме — АА опосредует подкрепляющие свойства этанола. Это происходит, по-видимому, в области расположения тел дофаминергических нейронов мозга, где активность каталазы, окисляющей этанол до АА, очень высока, а активность АльДГ, окисляющей АА, очень низка [5, 147]. Поэтому именно там может происходить избирательное локальное накопление АА, возникающего при окислении этанола, активирующего дофаминергические нейроны и «систему удовольствия» мозга. Этот вывод важен для понимания роли окисления этанола и локального накопления АА в мозге для формирования влечения к алкоголю, патологической зависимости от него и собственно алкоголизма.

Роль АА в опосредовании психостимулирующего действия алкоголя

Подкрепляющие свойства веществ часто ассоциируют с их психостимулирующим действием. Так, этанол, относящийся к депрессантам, в малых дозах способен стимулировать двигательную активность, в том числе и при введении в желудочки мозга [38, 46]. Несколько недавних исследований у мышей показали взаимосвязь между индуцированной этанолом двигательной активностью и предполагаемой концентрацией АА в их мозге при различных воздействиях. Например, воздействия, которые должны увеличить уровень АА в мозге животных, усиливают у них стимулирующий эффект этанола [48, 56, 94], а воздействия, которые должны уменьшить накопление АА, образующегося при окислении этанола в мозге, уменьшают потребление алкоголя [48, 56, 94]. Это подтверждает вовлечение АА в психостимулирующие эффекты этанола.

В многочисленных исследованиях, начатых в 80-е годы в Монреальском университете (Канада) и Университете Сантьяго (Чили) и продолженных испанскими учеными в конце 1990-х годов, изучалась роль АА мозга в поведенческих эффектах этанола. В них авторы, меняя активность каталазы (АА образующего) и АльДГ (ацетальдегидокисляющего) ферментов мозга, пытались изменить уровень АА, накапливающегося при окислении этанола в мозге экспериментальных крыс и мышей. При этом в качестве поведенческого теста была выбрана этанолиндукцированная активация двигательной активности мышей (в открытом поле). Авторы активировали каталазу мозга путем однократного введения ацетата свинца или угнетали ее с помощью аминотриазола, цианмида или хронического введения ацетата свинца. Кроме того, поскольку эндогенная гидроперекись лимитирует окисление этанола и образование АА в мозге, исследователи создавали условия повышенного образования ее в мозге. АльДГ мозга угнетали диэтилдитиокарбоматом. При этом авторы

всегда приходили к однозначному выводу, что факторы, предположительно способствующие накоплению АА при окислении этанола в мозге, усиливают активацию этанолом двигательной активности у животных [36, 47, 112, 113, 123, 128, 132]. По мнению авторов, это является подтверждением опосредования АА данного эффекта этанола.

В одном из таких исследований показано, что сочетанное введение ингибитора АДГ метилпиразола и ингибитора АльДГ диэтилдитиокарбомата за 8 ч усиливало этанолиндукцированную двигательную активность у мышей. Авторы объясняют это накоплением АА, образующегося в мозге при окислении этанола на фоне блокады образования АА на периферии [55]. Сам диэтилдитиокарбомат, введенный за 8 ч, дозозависимо усиливал этанолиндукцированную двигательную активность у мышей, не оказывая влияния на спонтанную двигательную активность [57]. Ингибитор АльДГ цианамид (12,5, 25 и 50 мг/кг) значительно угнетал индуцированную этанолом (2,4 г/кг) двигательную активность у мышей. Ингибитор АДГ метилпиразол устранял этот эффект цианмида [56]. Вероятно, депрессивный эффект цианмида обусловлен высоким уровнем АА в крови, который устраняется угнетением АДГ, которое должно предупреждать периферическое повышение АА. Еще одним доказательством опосредования АА активирующего действия этанола являются результаты экспериментов с D-пеницилламином, аминокислотой, являющейся производным пенициллина и способной эффективно связывать АА. Предварительное введение D-пеницилламина мышам устраняло стимулирующее действие малых доз этанола на двигательную активность [61].

К сожалению, во всех этих исследованиях не контролировались уровень АА в мозге и крови, активность АльДГ, а часто даже каталазы мозга. Это необходимо делать, поскольку вещества и воздействия, которые были использованы, могут оказывать побочное действие на другие этанолметаболизирующие ферменты, и результирующее их действие на уровень АА в мозгу трудно предсказать.

Этанол обычно относят к веществам, угнетающим ЦНС у крыс. Типичным ответом на периферическое введение этанола этим животным является дозозависимое угнетение двигательной активности. Однако введение этанола и АА в желудочки мозга крыс в концентрациях 0,35—2,8 μM вызывает возрастающую активацию двигательной активности животных в открытом поле. Авторы полагают, что при этом эффект АА не превышает эффект этанола потому, что АА очень быстро метаболизируется до ацетата или связывается с другими веществами в мозге [46]. Введение этанола и АА в желудочки мозга крыс в дозе 2,8 и 1,4 μM соответственно, вызывает активацию оперантного поведения животных (число нажатий педали) [38].

Роль АА в опосредовании центральных эффектов алкоголя подтверждена еще в одном исследовании испанских ученых. В нем этанол вводили в ретикулярную часть черной субстанции. Такое введение этанола вызывало дозозависимое увеличение двигательной активности с максимумом эффекта при дозе 1,4 μM . При введении выше или кзади от черной субстанции этанол такой эффект не вызывал. Двигательный эффект этанола блокировался одновременным введением ингибитора каталазы азида натрия в дозе 10 мг/кг, который мог угнетать превращение в мозге этанола в АА. Введение в черную субстанцию АА также усиливало двигательную активность животных [39].

Считают, что поведенческие эффекты этанола являются комбинацией действий как самого этанола, так и его метаболитов. Все они могут оказывать разнообразные биологические эффекты в многочисленных структурах мозга. Необходимы дополнительные исследования для выяснения анатомических и нейрохимических механизмов, лежащих в основе поведенческих эффектов АА [46].

АА и АльДГ мозга в механизмах толерантности к этанолу

Накопленные к настоящему времени факты указывают на прямую связь активности АльДГ с устойчивостью морфологических образований мозга к алкоголю. Так, структуры, особо чувствительные к этанолу (филогенетически более молодые промежуточные нейроны и др.), отличаются изначально низкой активностью АльДГ [142, 143]. Известная высокая чувствительность к алкоголю развивающегося мозга совпадает по времени с пониженной способностью нейронных и барьерных структур ЦНС в раннем онтогенезе к обезвреживанию АА [4]. Обнаруженное нами в ранние сроки (через 1 ч) после однократного введения этанола избирательное угнетение активности АльДГ в капиллярах и нейронах теменной коры мозга крыс может объяснять повышенную чувствительность новой коры мозга к токсическому действию алкоголя [9]. Способность АльДГ защищать мозг от алкогольных (альдегидных) повреждений прямо подтверждается тем, что этанол и АА на фоне угнетения активности АльДГ вызывают более значительные повреждения мозга. При этом более выраженное потенцирующее действие оказывает цианамид, сильнее угнетающий АльДГ мозга и вызывающий большее, по сравнению с дисульфирамом, накопление в нем АА [5, 12].

АльДГ мозга опосредованно связана и с поведенческой устойчивостью (толерантностью) животных к алкоголю. Это подтверждается ее особенностями у беспородных крыс с высокой и низкой толерантностью к наркотическому действию этанола (короткоспящие и долгоспящие животные) и у линейных животных, различающихся устойчивостью к моторным нарушениям, вызываемым алкоголем (линии АТ и АНТ, НАS и LAS, SS и LS) [7, 8, 141, 145]. Гистохимическим методом выявлены существенные локальные особенности АльДГ в структурах мозга линейных крыс с различной врожденной устойчивостью к моторным нарушениям, вызываемым этанолом [7, 141]. Показано, что в некоторых нейронных и барьерных структурах мозга крыс линии АТ (с высокой устойчивостью) активность АльДГ значительно выше, чем у животных линии АНТ (с низкой устойчивостью). Более высокая активность АльДГ обнаружена в определенных типах клеток (особенно в нейронах Пуркинье мозжечка) мозга линейных крыс LAS и мышей SS с высокой устойчивостью к наркотическому действию этанола по сравнению с крысами НАS и LS с низкой устойчивостью к этому эффекту алкоголя [145].

АльДГ мозга может, по-видимому, оказывать влияние и на известные процессы формирования устойчивости к алкоголю. Об этом свидетельствуют обнаруженная нами адаптационная активация АльДГ в нейронных и барьерных структурах ЦНС в отдаленные сроки после однократного и хронического введения этанола взрослым животным, а также резко повышенная активность АльДГ мозга после антенатальной алкоголизации [4].

Изложенные данные указывают на тесную связь АльДГ зрелого и развивающегося мозга с устойчивостью к алкоголю. Вероятно, АльДГ, защищая функционально важные структуры мозга от повреждающего действия АА, может обеспечивать, наряду с другими факторами, врожденную и приобретенную поведенческую устойчивость (толерантность) животных к алкоголю.

В многочисленных экспериментах, проведенных на беспородных, гетерогенных и линейных крысах и мышах с различной устойчивостью к наркотическому действию этанола, нами установлено, что накопление АА, образовавшегося из экзогенного этанола в гомогенатах мозга долгоспящих животных было значительно выше, чем у короткоспящих. Установлена достоверная положительная корреляция между продолжительностью этанолиндукцированного сна и накоплением образовавшегося из этанола АА *in vitro* в мозге этих животных. Особенно убедительным доказательством существования этой закономерности было обнаружение положительной корреляции между врожденной продолжительностью этанолиндукцированного сна и накоплением АА в мозге у мышей 16 рекомбинантных SS x LS линий с известной продолжительностью алкогольиндуцированного сна [149, 150]. В этих исследованиях впервые прямо подтверждено участие АА мозга в центральных эффектах этанола и регуляции связанного с алкоголем поведения животных.

Некоторые механизмы действия АА в мозге

В организме человека и животных отсутствуют специфические рецепторы к АА. Поэтому в основе его действия на метаболизм и функции мозга, по-видимому, лежат уникальные физико-химические свойства АА, его высокая реакционная способность. АА, связываясь с карбонильными и сульфгидрильными группами белков и пептидов, вызывает их конформационные изменения. АА в микромолярных концентрациях ($K_m = 2,6 \times 10^{-6}$ М) угнетает метаболизм биогенных альдегидов, таких, как 5-гидроксииндолацетальдегид [82]. Минимальные концентрации АА ($0,01 \mu\text{M}$) угнетают активность O^6 -метилгуанинтрансферазы — фермента, который вовлечен в восстановление алкилированных нуклеопротеинов [58]. Это может приводить к нарушению репарации поврежденной ДНК клеток. 30–60-минутная инкубация с низкими концентрациями ($1\text{--}10 \mu\text{M}$) ^{14}C -ацетальдегида приводит к его почти 100%-но необратимому связыванию с синаптосомальными белками, снижению обратного захвата ими нейротрансмиттеров, таких, как ГАМК [44].

Уже давно известно, что АА в мозге может конденсироваться с биогенными аминами, с образованием алкалоидов с морфиноподобным действием. К ним относят тетрагидроизохинолины (продукты конденсации ацетальдегида с дофамином) и β -карболины (продукты конденсации АА с серотонином). Установлено, что эти вещества синтезируются в синаптических пузырьках и высвобождаются в окончаниях соответствующих аминергических нейронов, оказывая медиаторное действие на постсинаптические рецепторы, конкурируя с истинными трансмитами и функционируя, таким образом, как ложные передатчики. Ингибируя МАО, они могут нарушать при этом баланс биогенных аминов в мозге и вызывать психические расстройства [45, 49]. Содержание таких алкалоидов резко возрастает после искусственного повышения в организме уровня АА: при введении животным инги-

биторов АльДГ, хронической алкогольной интоксикации и острой алкогольной интоксикации у алкоголиков [85, 118].

Таким образом, действие АА в мозге частично опосредуется продуктом его конденсации с дофамином — сальсолинолом (1-метил-6,7-дигидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин). Показано его прижизненное образование в мозге крыс (с помощью микродиализа, методом ВЭЖХ с электрохимической детекцией) после введения животным цианмида (50 мг/кг) и этанола (через 1 ч, 1 г/кг). При этом уровень сальсолинола в стриатуме и п.ассумбенса коррелировал с уровнем АА в крови [75, 76]. Уровень АА в крови и сальсолинола в стриатуме животных дозозависимо возрастал при увеличении дозы цианмида (25, 50 и 100 мг/кг) [74]. Это неудивительно, поскольку цианамид является известным ингибитором АльДГ и введение этанола на фоне его действия вызывает значительное накопление АА в крови, прохождение его через гематоэнцефалический барьер и взаимодействие его с дофамином с образованием сальсолинола. При дополнительном введении метилпиразола (82 мг/кг) уровень АА в крови не возрастал и сальсолинол в мозгу не определялся [76]. Следует заметить, что метилпиразол (тем более в такой большой дозе, какая использована в данной работе) является ингибитором не только АльДГ, которая на периферии является основным этанолюкисляющим ферментом (естественно, что АА при этом не будет образовываться из этанола и поступать в кровь), но и цитохрома Р450Е1, также важного этанолюкисляющего фермента мозга [20]. Поэтому при введении метилпиразола в данном эксперименте в самом мозге АА будет образовываться и накапливаться в меньшей степени.

Показано, что концентрация сальсолинола в стриатуме крыс линий Р и НАД (с высоким предпочтением и потреблением алкоголя), не контактировавших с этанолом, значительно ниже, чем у животных линий NP и LAD (с низким предпочтением и потреблением алкоголя) [86]. У крыс линии Р, хронически потреблявших этанол, уровень сальсолинола в п.ассумбенса был значительно ниже, чем у крыс NP с гораздо меньшим уровнем потребления этанола [86]. Установлено самовведение сальсолинола в скорлупу п.ассумбенса в концентрациях 0,3—12,5 μM у крыс линии Р (с высоким предпочтением этанола). Это свидетельствует о самостоятельном подкрепляющем действии сальсолинола в п.ассумбенса. Эти концентрации примерно соответствовали тем, которые обнаруживаются в п.ассумбенса при хроническом потреблении этанола у этих животных [87].

Обобщая полученные данные, W.J.McBride с соавторами пришел к заключению, что повышенное потребление этанола у крыс линии Р может быть связано с врожденной недостаточностью в их мозге эндогенного сальсолинола. Поэтому животные линии Р могут потреблять алкоголь, чтобы нормализовать содержание сальсолинола в п.ассумбенса [86]. В дополнительном эксперименте показано, что подкрепляющее действие сальсолинола в п.ассумбенса у Р крыс опосредуется через дофаминовые D2/D3-рецепторы [108].

Нейротоксическое действие АА

Повреждение мозга при хроническом потреблении алкоголя может опосредоваться продуктами метаболизма этанола в мозге: АА, аддуктами АА с белками нервной ткани и свободными радикалами [62]. В повышенных концентрациях АА обладает сильным нейротоксическим действием, ког-

да он накапливается в крови и мозге при системном введении этанола на фоне ингибиторов АльДГ. Даже однократное введение этанола на фоне действия ингибитора АльДГ дисульфирама приводит к нейрональной дегенерации в коре и других отделах мозга. Это выявляется при электронной микроскопии после специфического серебрения образцов [40, 97]. Многократное введение этанола на фоне действия ингибитора АльДГ усиливало этот процесс нейродегенерации [98]. Интересно, что системное введение самого АА не вызывало таких значительных дегенеративных изменений в мозге [99]. Дисульфирам и, особенно, цианамид, угнетая активность АльДГ, резко увеличивает содержание АА в крови и мозге крыс после введения алкоголя. Это приводит к значительным деструктивным изменениям в нейронах коры мозга, что выявляется на электронно-микроскопическом и светооптическом уровнях [5, 151]. Сочетанное введение ингибиторов АльДГ с алкоголем, ведущее к накоплению АА в крови в токсических концентрациях, широко используется как метод аверсивной терапии алкоголизма. Вместе с тем, оно нередко вызывает серьезные нарушения центральной нервной системы больных [2, 16, 141]. Одним из механизмов нейротоксического действия АА может быть повреждающее действие на нейрональные белки продуктов взаимодействия АА и глюкозы [127].

АА тормозил рост астроцитов в культуре, вызывал нарушение их клеточного цикла и увеличение в них активности супероксиддисмутазы и малонового альдегида. В этом эксперименте АА выделялся АДГ-трансфектными клетками, которые кокультивировались с астроцитами; при этом концентрация АА в среде достигала 450 μM [70]. В этих условиях АА, но не этанол, на 155% увеличивал уровень внутриклеточного кальция, вызывал фрагментацию ДНК, активацию транскриптазной активности, конденсацию хроматина, активацию апоптоза [69]. Этанол и, особенно, АА угнетали пролиферацию астроцитов в развивающемся мозге плода [100]. Длительное (3—9 дней) присутствие этанола (20 мМ) в среде культивирования вызывает повреждение ДНК и снижение выживаемости астроцитов. Это цитотоксическое действие этанола значительно усиливалось при активации каталазы или угнетении АльДГ в астроцитах. Это указывает на опосредование АА этого действия этанола. АА уже в малых концентрациях и при остром введении оказывал такое же цитотоксическое действие на культивируемые астроциты [83, 115]. В этих же опытах острое воздействие этанола в высоких концентрациях (100 мМ) вызывало повреждение ДНК, не приводящее к гибели астроцитов. Это действие этанола резко усиливалось при угнетении АльДГ и активации цитохрома Р450 и угнеталось при угнетении каталазы астроцитов. АА уже в микромолярных концентрациях вызывал более мелкие, но многочисленные повреждения ДНК, ведущие к гибели астроцитов в клеточной культуре [83]. Это также указывает на опосредование АА цитотоксического действия этанола. АА уже в концентрации 2 μM значительно снижал микровязкость липидов синаптических мембран мозга крысы (показано с помощью флуоресцентных зондов). Как показано методом атомно-силовой микроскопии, начиная с концентрации 50 μM АА вызывал увеличение размеров нативных синапсов и их слияние в крупные конгломераты, а в еще больших концентрациях — деградацию синапсов [84].

Заключение

Первый продукт окисления алкоголя в организме — АА является высокоактивным соединением. АА легко связывается с карбонильными и сульфгидрильными группами белков, вызывая их конформационные изменения и нарушения активности многих ферментов, белков-переносчиков и рецепторов. Конкурируя за фермент АЛДГ с биогенными альдегидами, он нарушает метаболизм биогенных аминов. При конденсации последних с АА образуются алкалоиды с морфиноподобным действием, действующие как ложные нейротрансмиттеры. В результате нарушаются метаболизм и функции определенных нейронных систем мозга. В частности, АА активирует дофаминергические нейроны, что приводит к двигательному и психоэмоциональному возбуждению, положительному подкреплению. Следствием этого является усиление влечения к алкоголю как к метаболическому предшественнику АА в мозге. Результирующий поведенческий эффект этанола зависит от баланса между аверсивными (на периферии) и подкрепляющими (в мозге) свойствами АА. Устойчивость структур мозга и организма в целом к этанолу также зависит от уровня АА, образующегося в крови и мозге после приема алкоголя. Каталаза и другие этанолю окисляющие ферменты мозга могут локально в повышенных количествах образовывать АА в определенных структурах мозга (в частности, в дофаминергических нейронах), который стимулирует дальнейшее потребление алкоголя. Напротив, АЛДГ уменьшает содержание АА и его возможный аверсивный эффект, сдерживающий потребление алкоголя. Врожденные особенности этанолметаболизирующих ферментов и их нарушения под действием алкоголя оказывают влияние на эти процессы. В целом, АА, опосредуя многие эффекты этанола в организме и, особенно, в мозге, является важным компонентом патогенеза алкоголизма, который следует учитывать при разработке эффективных методов метаболической терапии этого заболевания.

Список литературы

- Буров Ю.В., Ведерникова Н.Н. Нейрохимия и фармакология алкоголизма. — М, 1985.
- Зальцман Г.И., Попова А.А. Тетурамовые психозы. — Алма-Ата, 1983.
- Зиматкин С.М., Бубен А.Л. Метод исследования окисления этанола в живом мозге // Бюл. эксп. биол. и мед. — 2006. — №9. — С. 357—360.
- Зиматкин С.М., Лис Р.Е. Активность альдегиддегидрогеназы мозга крысы в онтогенезе // Арх. анат., гистол. и эмбриол. — 1990. — №5. — С. 27—33.
- Зиматкин С.М. Структурные изменения в коре мозга крыс, вызываемые алкоголем в сочетании с ингибиторами альдегиддегидрогеназы // Арх. анат., гистол. и эмбриол. — 1989б. — Т. 10. — С. 13—20.
- Зиматкин С.М. Альдегиды и функции мозга // Эксп. и клин. фармакология. — 1993. — Т. 2, №56. — С. 69—71.
- Зиматкин С.М., Линдрос К.О. Альдегиддегидрогеназа мозга линейных крыс, различающихся отношением к алкоголю // Нейрохимия. — 1988. — Т. 4. — С. 607—610.
- Зиматкин С.М., Линдрос К.О. Особенности альдегидокисляющей системы мозга крыс, различающихся устойчивостью к алкоголю // Вопросы наркологии. — 1990. — Т. 3. — С. 20—23.
- Зиматкин С.М. Окисления алкоголя в мозге. — Гродно: ГрГМУ, 2006. — 200 с.
- Зиматкин С.М., Островский Ю.М. Активность альдегиддегидрогеназы в барьерных структурах мозга // Бюлл. эксп. биол. и мед. — 1988. — Т. 9. — С. 183—184.
- Зиматкин С.М., Островский Ю.М., Садовник М.Н. Результаты морфометрии нейроцитов гипоталамуса у крыс с искусственной алкогольной мотивацией // Доклады АН БССР. — 1984. — №29. — С. 857—858.
- Зиматкин С.М., Пронько П.С., Кузьмич А.Б. Концентрация ацетальдегида в крови у интактных крыс при алкогольной интоксикации и действии ингибиторов альдегиддегидрогеназы // Вопросы наркологии. — 1993. — Т. 3. — С. 40—42.
- Зиматкин С.М., Пронько П.С., Тарасов Ю.А. Альдегид-метаболизирующая система мозга крыс с различной алкогольной мотивацией в условиях острого стресса // Нейрохимия. — 1989. — Т. 2. — С. 269—272.
- Зиматкин С.М., Бубен А.Л., Наумов А.В., Пронько С.П., Смирнов В.Ю. Содержание ацетальдегида в крови и мозге мышей после его периферического введения в больших дозах // Ж-л ГГМУ. — 2004. — Т. 4. — С. 24—26.
- Келешева Л.Ф., Котов А.В. Роль перифорникальной области гипоталамуса в формировании алкогольной мотивации у крыс // Ж. высш. нерв. деят. — 1988. — Т. 3. — С. 540—545.
- Логосов А.В. Клиника, профилактика и патогенез тетурамовых психозов: Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. — М., 1983.
- Мотавкин П.А., Охотин В.Е., Коновко О.О., Зиматкин С.М. Локализация алкоголь- и альдегиддегидрогеназы в спинном и головном мозге человека // Арх. анат., гистол. и эмбриол. — 1988. — Т. 4. — С. 32—38.
- Островский Ю.М., Садовник М.Н. Пути метаболизма этанола и их роль в развитии алкоголизма // Токсикология, ВИНТИ. — 1984. — С. 93—150.
- Островский Ю.М., Сатановская В.И., Садовник М.Н. Биологический компонент в генезисе алкоголизма. — Минск: Наука и техника, 1986.
- Пронько С.П., Зиматкин С.М. Метаболизм этанола у мышей с генетически обусловленным дефицитом каталазы, цитохрома P450 2E1 // Новости медико-биологических наук. — 2004. — Т. 3. — С. 64—67.
- Садовник М.Н., Сатановская В.И. Ферменты метаболизма этанола и ацетальдегида в центральной нервной системе. Этанол и обмен веществ. — Мн.: Наука и техника, 1982. — С. 42—54.
- Amir S. Brain and liver aldehyde dehydrogenase: relations to ethanol consumption in Wistar rats // Neuropharmacology. — 1977. — Vol. 16. — P. 781—784.
- Amir S. Brain and liver aldehyde dehydrogenase activity and voluntary ethanol consumption by rats: relations to strain, sex and age // Psychopharmacology (Berl.). — 1978. — Vol. 57. — P. 97—102.
- Amir S., Stern M.H. Electrical stimulation and lesions of the medial forebrain bundle of the rat: changes in voluntary ethanol consumption and brain aldehyde dehydrogenase activity // Psychopharmacology (Berl.). — 1978. — Vol. 57. — P. 167—174.
- Amit Z., Aragon C.M. Catalase activity measured in rats naive to ethanol correlates with later voluntary ethanol consumption: possible evidence for a biological marker system of ethanol intake // Psychopharmacology (Berl.). — 1988. — Vol. 95. — P. 512—515.
- Amit Z., Brown Z.W., Rockman G.E., Smith B., Amir S. Acetaldehyde: a positive reinforcer mediating ethanol consumption // Adv. Exp. Med. Biol. — 1980. — Vol. 126. — P. 413—423.
- Amir Z., Smith B.R. A multi-dimensional examination of the positive reinforcing properties of acetaldehyde // Alcohol. — 1985. — Vol. 2. — P. 367—370.
- Amit Z., Smith B.R., Aragon C.M. Alcohol metabolizing enzymes as possible markers mediating voluntary alcohol consumption // Can. J. Public Health. — 1986. — Vol. 77, Suppl. 1. — P. 15—20.
- Amit Z., Smith B.R., Weiss S. Catalase as regulator of the propensity to ingest alcohol in genetically determined acatalasemic individuals from Israel. — 1999. — Vol. 4. — P. 215—221.
- Aragon C.G., Amit Z. Genetic variations in ethanol sensitivity in C57BL/6 and DBA/2 mice. A further investigation of the differences in brain catalase activity // Ann. NY Acad. Sci. — 1987. — Vol. 492. — P. 398—400.
- Aragon C.M., Amit Z. A two dimensional model of alcohol consumption: possible interaction of brain catalase and aldehyde dehydrogenase // Alcohol. — 1985. — Vol. 2. — P. 357—360.
- Aragon C.M., Amit Z. The effect of 3-amino-1,2,4-triazole on voluntary ethanol consumption: evidence for brain catalase involvement in the mechanism of action // Neuropharmacology. — 1992. — Vol. 31. — P. 709—712.

33. Aragon C.M., Amit Z. Differences in ethanol-induced behaviors in normal and acatalasemic mice: systematic examination using a biobehavioral approach // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1993. — Vol. 44. — P. 547–554.
34. Aragon C.M., Pesold C.N., Amit Z. Ethanol-induced motor activity in normal and acatalasemic mice // *Alcohol.* — 1992. — Vol. 9. — P. 207–211.
35. Aragon C.M., Rogan F., Amit Z. Ethanol metabolism in rat brain homogenates by a catalase-H₂O₂ system // *Biochem. Pharmacol.* — 1992. — Vol. 44. — P. 93–98.
36. Aragon C.M., Spivak K., Amit Z. Effects of 3-amino-1,2,4-triazole on ethanol-induced open-field activity: evidence for brain catalase mediation of ethanol's effects // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 1989. — Vol. 13. — P. 104–108.
37. Aragon C.M., Sternklar G., Amit Z. A correlation between voluntary ethanol consumption and brain catalase activity in the rat // *Alcohol.* — 1985. — Vol. 2. — P. 353–356.
38. Arizzi M.N., Correa M., Betz A.J., Wisniecki A., Salamone J.D. Behavioral effects of intraventricular injections of low doses of ethanol, acetaldehyde, and acetate in rats: studies with low and high rate open schedules // *Behav. Brain Res.* — 2003. — Vol. 147. — P. 203–210.
39. Arizzi-Lafrence M.N., Correa M., Aragon C.M., Salamone J.D. Motor Stimulant Effects of Ethanol Injected into the Substantia Nigra Pars Reticulata: Importance of Catalase-Mediated Metabolism and the Role of Acetaldehyde // *Neuropsychopharmacology.* — 2005.
40. Bergamaschi S., Govoni S., Rius R.A., Trabucchi M. Acute ethanol and acetaldehyde administration produce similar effects on L-type calcium channels in rat brain // *Alcohol.* — 1988. — Vol. 5. — P. 337–340.
41. Brown Z.W., Amit Z., Rockman G.E. Intraventricular self-administration of acetaldehyde, but not ethanol, in naive laboratory rats // *Psychopharmacology (Berl.)* — 1979. — Vol. 64. — P. 271–276.
42. Brown Z.W., Amit Z., Smith B. Intraventricular self-administration of acetaldehyde and voluntary consumption of ethanol in rats // *Behav. Neural. Biol.* — 1980. — Vol. 28. — P. 150–155.
43. Brown Z.W., Amit Z., Smith B.R., Sutherland E.A. Alcohol-induced euphoria enhanced by disulfiram and calcium carbamide // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 1983. — №7. — P. 276–278.
44. Collins M.A., Ung-Chhun N. Stable acetaldehyde adducts with brain proteins // *Alcohol and Alcoholism.* — 1988. — Vol. 3. — P. 31.
45. Collins M.A., Ung-Chhun N., Cheng B.Y., Pronger D. Brain and plasma tetrahydroisoquinolines in rats: effects of chronic ethanol intake and diet // *J. Neurochem.* — 1990. — Vol. 55. — P. 1507–1514.
46. Correa M., Arizzi M.N., Betz A., Mingote S., Salamone J.D. Open field locomotor effects in rats after intraventricular injections of ethanol and the ethanol metabolites acetaldehyde and acetate // *Brain Res. Bull.* — 2003. — Vol. 62. — P. 197–202.
47. Correa M., Miquel M., Sanchis-Segura C., Aragon C.M. Acute lead acetate administration potentiates ethanol-induced locomotor activity in mice: the role of brain catalase // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 1999. — Vol. 23. — P. 799–805.
48. Correa M., Sanchis-Segura C., Aragon C.M. Brain catalase activity is highly correlated with ethanol-induced locomotor activity in mice // *Physiol. Behav.* — 2001. — Vol. 73. — P. 641–647.
49. Davis V.E., Walsh M.J., Yamanaka Y. Augmentation of alkaloid formation from dopamine by alcohol and acetaldehyde *in vitro* // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1970. — Vol. 174. — P. 401–412.
50. Deitrich R.A. Acetaldehyde: déjà vu du jour // *J. Stud. Alcohol.* — 2004. — Vol. 65. — P. 557–572.
51. Egana E., Morales M. Catalase activity of central nervous system (CNS) in alcoholic generational rats // *J. Neurochem.* — 1995. — Vol. 65 (Suppl.). — S198.
52. Eriksson C.J., Sippel H.W. The distribution and metabolism of acetaldehyde in rats during ethanol oxidation-I. The distribution of acetaldehyde in liver, brain, blood and breath // *Biochem. Pharmacol.* — 1977. — Vol. 26. — P. 241–247.
53. Eriksson C.J.P. The role of acetaldehyde in the action of alcohol (update 2000) // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 2001. — Vol. 25, №5. — P. 15–32.
54. Eriksson C.J.P., Fukunaga T. Human blood acetaldehyde (update 1992) // *Alcohol Alcohol. Suppl.* — 1993. — Vol. 2. — P. 9–25.
55. Escarabajal M.D., Aragon C.M. Concurrent administration of diethylthiocarbamate and 4-methylpyrazole enhances ethanol-induced locomotor activity: the role of brain ALDH // *Psychopharmacology (Berl.)* — 2002. — Vol. 160. — P. 339–343.
56. Escarabajal M.D., Aragon C.M. The effect of cyanamide and 4-methylpyrazole on the ethanol-induced locomotor activity in mice // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 2002. — Vol. 72. — P. 389–395.
57. Escarabajal M.D., Aragon C.M. DDTC, a metabolite of disulfiram, reduces the stimulating effect on ethanol's locomotor activity in mice // *Psychopharmacol. Bull.* — 2003. — Vol. 37. — P. 113–119.
58. Espina N., Lima V., Lieber C.S., Garro A.J. *In vitro* and *in vivo* inhibitory effect of ethanol and acetaldehyde on O⁶-methylguanine transferase // *Carcinogenesis.* — 1988. — Vol. 9. — P. 761–766.
59. Feinstein R.N., Howard J.B., Braun J.T., Seaholm J.E. Acatalasemic and hypocatalasemic mouse mutants // *Genetics.* — 1966. — Vol. 53. — P. 923–933.
60. Foddai M., Dosia G., Spiga S., Diana M. Acetaldehyde increases dopaminergic neuronal activity in the VTA // *Neuropsychopharmacology.* — 2004. — Vol. 29. — P. 530–536.
61. Font L., Miquel M., Aragon C.M. Prevention of ethanol-induced behavioral stimulation by D-penicillamine: a sequestration agent for acetaldehyde // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 2005. — Vol. 29. — P. 1156–1164.
62. Forn-Frias C., Sanchis-Segura C. The possible role of acetaldehyde in the brain damage caused by the chronic consumption of alcohol // *Rev. Neurol.* — 2003. — Vol. 37. — P. 485–493.
63. Gill K., Amit Z., Smith B.R. The regulation of alcohol consumption in rats: the role of alcohol-metabolizing enzymes-catalase and aldehyde dehydrogenase // *Alcohol.* — 1996. — Vol. 13. — P. 347–353.
64. Gill K., Liu Y., Deitrich R.A. Voluntary alcohol consumption in BXD recombinant inbred mice: relationship to alcohol metabolism // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 1996. — Vol. 20. — P. 185–190.
65. Gill K., Menez J.F., Lucas D., Deitrich R.A. Enzymatic production of acetaldehyde from ethanol in rat brain tissue // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 1992. — Vol. 16. — P. 910–915.
66. Hashimoto T., Ueha T., Kuriyama T., Katsura M., Kuriyama K. Acetaldehyde-induced alterations in metabolism of monoamines in mouse brain // *Alcohol Alcohol.* — 1989. — Vol. 24. — P. 91–99.
67. He X.X., Nebert D.W., Vasilou V., Zhu H., Shertzer H.G. Genetic differences in alcohol drinking preference between inbred strains of mice // *Pharmacogenetics.* — 1997. — Vol. 7. — P. 223–233.
68. Heap L., Ward R.J., Abiaka C., Dexter D., Lawlor M., Pratt O., Thomson A., Shaw K., Peters T.J. The influence of brain acetaldehyde on oxidative status, dopamine metabolism and visual discrimination task // *Biochem. Pharmacol.* — 1995. — Vol. 50. — P. 263–270.
69. Holownia A., Ledig M., Braszko J.J., Menez J.F. Acetaldehyde cytotoxicity in cultured rat astrocytes // *Brain Res.* — 1999. — Vol. 833. — P. 202–208.
70. Holownia A., Ledig M., Mapoles J., Menez J.F. Acetaldehyde-induced growth inhibition in cultured rat astroglial cells // *Alcohol.* — 1996. — Vol. 13. — P. 93–97.
71. Hunt W.A. Role of acetaldehyde in the actions of ethanol on the brain—a review // *Alcohol.* — 1996. — Vol. 13. — P. 147–151.
72. Inoue K., Rusi M., Lindros K.O. Brain aldehyde dehydrogenase activity in rat strains with high and low ethanol preferences // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1981. — Vol. 14. — P. 107–111.
73. Isse T., Oyama T., Kitagawa K., Matsuno K., Matsumoto A., Yoshida A., Nakayama K., Nakayama K., Kawamoto T. Diminished alcohol preference in transgenic mice lacking aldehyde dehydrogenase activity // *Pharmacogenetics.* — 2002. — Vol. 12. — P. 621–626.
74. Jamal M., Ameno K., Ameno S., Okada N., Ijiri I. Effect of different doses of cyanamide on striatal salsolinol formation after ethanol treatment // *Leg. Med.: Tokyo 5 Suppl.* — 2003. — Vol. 1. — P. 79–82.
75. Jamal M., Ameno K., Ameno S., Okada N., Ijiri I. *In vivo* study of salsolinol produced by a high concentration of acetaldehyde in the striatum and nucleus accumbens of free-moving rats // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 2003. — Vol. 27. — P. 79–84.
76. Jamal M., Ameno K., Kubota T., Ameno S., Zhang X., Kumihashi M., Ijiri I. *In vivo* formation of salsolinol induced by high acetaldehyde concentration in rat striatum employing microdialysis // *Alcohol Alcohol.* — 2003. — Vol. 38. — P. 197–201.
77. Jamal M., Ameno K., Kumihashi M., Ameno S., Kubota T., Wang W., Ijiri I. Microdialysis for the determination of acetaldehyde and ethanol concentrations in the striatum of freely moving rats // *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* — 2003. — Vol. 798. — P. 155–158.
78. Kiianmaa K., Virtanen P. Ethanol and acetaldehyde levels in cerebrospinal fluid during ethanol oxidation in the rat // *Neuroscience Letters.* — 1978. — Vol. 10. — P. 181–186.

79. Koehling U.M., Amit Z. A relationship between blood catalase activity and drinking history in a human population: a possible biological marker of the affinity to consume alcohol // *Alcohol Alcohol.* — 1992. — Vol. 27. — P. 181–188.
80. Koehling U.M., Amit Z. Effects of 3-amino-1,2,4-triazole on brain catalase in the mediation of ethanol consumption in mice // *Alcohol.* — 1994. — Vol. 11. — P. 235–239.
81. Koehling U.M., Amit Z., Negrete J.C. Family history of alcoholism and the mediation of alcohol intake by catalase: further evidence for catalase as a marker of the propensity to ingest alcohol // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 1995. — Vol. 19. — P. 1096–1104.
82. Lahti R.A., Majchrowicz E. Acetaldehyde — an inhibitor of the enzymatic oxidation of 5-hydroxyindoleacetaldehyde // *Biochem. Pharmacol.* — 1969. — Vol. 18. — P. 535–538.
83. Lamarche F., Gonthier B., Signorini N., Eysseric H., Barret L. Impact of ethanol and acetaldehyde on DNA and cell viability of cultured neurones // *Cell. Biol. Toxicol.* — 2004. — Vol. 20. — P. 361–374.
84. Liopo A.V., Chumakova O., Zavodnik I.B., Andreyeva A., Bryszewska M., Chiznik S. The response of the neuronal membrane to acetaldehyde treatment // *Cellular and Molecular Biology Letters.* — 2001. — Vol. 6. — P. 265–269.
85. Matsubara K., Fukushima S., Fukui Y. A systematic regional study of brain salsolinol levels during and immediately following chronic ethanol ingestion in rats // *Brain Res.* — 1987. — Vol. 413. — P. 336–343.
86. McBride W.J., Li T.K., Deitrich R.A., Zimatkis S., Smith B.R., Rodd-Henricks Z.A. Involvement of acetaldehyde in alcohol addiction // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 2002. — Vol. 26. — P. 114–119.
87. McBride W.J., Murphy J.M., Ikemoto S. Localization of brain reinforcement mechanisms: intracranial self-administration and intracranial place-conditioning studies // *Behav. Brain Res.* — 1999. — Vol. 101. — P. 129–152.
88. Myers R.D. Multiple metabolite theory, alcohol drinking and the algene // *Prog. Clin. Biol. Res.* — 1985. — Vol. 183. — P. 201–220.
89. Myers R.D., Veale W.L. Alterations in volitional alcohol intake produced in rats by chronic intraventricular infusions of acetaldehyde, paraldehyde or methanol // *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* — 1969. — Vol. 180. — P. 100–113.
90. Myers R.D., Ng K.T., Marzuki S., Myers R.D., Singer G. Alteration of alcohol drinking in the rat by peripherally self-administered acetaldehyde // *Alcohol.* — 1984. — Vol. 1. — P. 229–236.
91. Nakamura K., Iwahashi K., Furukawa A., Ameno K., Kinoshita H., Ijiri I., Sekine Y., Suzuki K., Iwata Y., Minabe Y., Mori N. Acetaldehyde adducts in the brain of alcoholics // *Arch. Toxicol.* — 2003. — Vol. 77. — P. 591–593.
92. Nakamura K., Iwahashi K., Itoh M., Ameno K., Ijiri I., Takeuchi Y., Suwaki H. Immunohistochemical study on acetaldehyde adducts in alcohol-fed mice // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 2000. — Vol. 24. — P. 93–96.
93. Naoi M., Maruyama W., Nagy G.M. Dopamine-derived salsolinol derivatives as endogenous monoamine oxidase inhibitors: occurrence, metabolism and function in human brains // *Neurotoxicology.* — 2004. — Vol. 25. — P. 193–204.
94. Pastor R., Sanchis-Segura C., Aragon C.M. Ethanol-stimulated behaviour in mice is modulated by brain catalase activity and H₂O₂ rate of production // *Psychopharmacology (Berl.)* — 2002. — Vol. 165. — P. 51–59.
95. Petersen D.R. Aldehyde dehydrogenase and aldehyde reductase in isolated bovine brain microvessels // *Alcohol.* — 1985. — Vol. 2. — P. 79–83.
96. Pettersson H., Tottmar O. Aldehyde dehydrogenases in rat brain // *Subcellular distribution and properties* // *J. Neurochem.* — 1982. — Vol. 38. — P. 477–487.
97. Phillips S., Cragg B. Does consumption of alcohol in the presence of disulfiram cause brain damage // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 1983. — Vol. 69. — P. 110–116.
98. Phillips S.C. Can brain lesions occur in experimental animals by administration of ethanol or acetaldehyde // *Acta Med. Scand. Suppl.* — 1987. — Vol. 717. — P. 67–72.
99. Phillips S.C. Cytoprotective value of lysine, penicillamine, and pyridoxal phosphate against the neurotoxicity of acetaldehyde // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 1989. — Vol. 98. — P. 553–560.
100. Qu W., Wu D. Effects of alcohol and metabolite acetaldehyde on the proliferation of astroglial cells of fetal brain // *Wei Sheng Yan Jiu.* — 1999. — Vol. 28. — P. 206–207.
101. Quertemont E., De Witte P. Conditioned stimulus preference after acetaldehyde but not ethanol injections // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 2001. — Vol. 68. — P. 449–454.
102. Quertemont E., Tambour S. Is ethanol a pro-drug? The role of acetaldehyde in the central effects of ethanol // *Trends. Pharmacol. Sci.* — 2004. — Vol. 25. — P. 130–134.
103. Quertemont E., Tambour S., Tirelli E. The role of acetaldehyde in the neurobehavioral effects of ethanol: a comprehensive review of animal studies // *Prog. Neurobiol.* — 2005. — Vol. 75. — P. 247–274.
104. Quintanilla M.E., Callejas O., Tampier L. Aversion to acetaldehyde differences in low-alcohol-drinking (UChA) and high-alcohol-drinking (UChB) rats // *Alcohol.* — 2002. — Vol. 26. — P. 69–74.
105. Quintanilla M.E., Tampier L. Acetaldehyde metabolism by brain mitochondria from UChA and UChB rats // *Alcohol.* — 1995. — Vol. 12. — P. 519–524.
106. Quintanilla M.E., Tampier L. Acetaldehyde-reinforcing effects: differences in low-alcohol-drinking (UChA) and high-alcohol-drinking (UChB) rats // *Alcohol.* — 2003. — Vol. 31. — P. 63–69.
107. Rintala J., Jaatinen P., Parkkila S., Sarviharju M., Kiianmaa K., Hervonen A., Niemela O. Evidence of acetaldehyde-protein adduct formation in rat brain after lifelong consumption of ethanol // *Alcohol.* — 2000. — Vol. 35. — P. 458–463.
108. Rodd Z.A., Bell R.L., Zhang Y., Goldstein A., Zaffaroni A., McBride W.J., Li T.K. Salsolinol produces reinforcing effects in the nucleus accumbens shell of alcohol-preferring (P) rats // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 2003. — Vol. 27. — P. 440–449.
109. Rodd-Henricks Z.A., Melendez R.I., Zaffaroni A., Goldstein A., McBride W.J., Li T.K. The reinforcing effects of acetaldehyde in the posterior ventral tegmental area of alcohol-preferring rats // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 2002. — Vol. 72. — P. 55–64.
110. Rommelspacher H., Damm H., Schmidt L., Schmidt G. Increased excretion of harman by alcoholics depends on events of their life history and the state of the liver // *Psychopharmacology (Berl.)* — 1985. — Vol. 87. — P. 64–68.
111. Rommelspacher H., Damm H., Strauss S., Schmidt G. Ethanol induces an increase of harman in the brain and urine of rats // *Naunyn. Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* — 1984. — Vol. 327. — P. 107–113.
112. Sanchis-Segura C., Miquel M., Correa M., Aragon C.M. Cyanamide reduces brain catalase and ethanol-induced locomotor activity: is there a functional link // *Psychopharmacology (Berl.)* — 1999. — Vol. 144. — P. 83–89.
113. Sanchis-Segura C., Miquel M., Correa M., Aragon C.M. The catalase inhibitor sodium azide reduces ethanol-induced locomotor activity // *Alcohol.* — 1999. — Vol. 19. — P. 37–42.
114. Signorini-Allice N., Gonthier B., Lamarche F., Eysseric H., Barret L. Chronic consumption of ethanol leads to substantial cell damage in cultured rat astrocytes in conditions promoting acetaldehyde accumulation // *Alcohol Alcohol.* — 2005. — Vol. 40. — P. 163–171.
115. Sinclair J.D., Lindros K.O. Suppression of alcohol drinking with brain aldehyde dehydrogenase inhibition // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1981. — Vol. 14. — P. 377–383.
116. Sinet P.M., Heikkila R., Cohen G. Hydrogen peroxide production by rat brain *in vivo* // *J. Neurochem.* — 1980. — Vol. 34. — P. 1421–1428.
117. Sippel H.W. The acetaldehyde content in rat brain during ethanol metabolism // *J. Neurochem.* — 1974. — Vol. 23. — P. 451–452.
118. Sjoquist B., Perdahl E., Winblad B. The effect of alcoholism on salsolinol and biogenic amines in human brain // *Drug Alcohol. Depend.* — 1983. — Vol. 12. — P. 15–23.
119. Smith B.R., Amit Z., Splawinsky J. Conditioned place preference induced by intraventricular infusions of acetaldehyde // *Alcohol.* — 1984. — Vol. 1. — P. 193–195.
120. Smith B.R., Aragon C.G., Amit Z. Catalase and production of brain acetaldehyde: a possible mediator of the psychopharmacological effects of ethanol // *Addiction Biology.* — 1997. — Vol. 2. — P. 277–289.
121. Socaransky S.M., Aragon C.M., Amit Z. Brain ALDH as a possible modulator of voluntary ethanol intake // *Alcohol.* — 1985. — Vol. 2. — P. 361–365.
122. Socaransky S.M., Aragon C.M., Amit Z., Blander A. Higher correlation of ethanol consumption with brain than liver aldehyde dehydrogenase in three strains of rats // *Psychopharmacology (Berl.)* — 1984. — Vol. 84. — P. 250–253.
123. Spivak K., Aragon C.M., Amit Z. Alterations in brain aldehyde dehydrogenase activity modify the locomotor effects produced by ethanol in rats // *Alcohol Drug Res.* — 1987. — Vol. 7. — P. 481–491.

124. Steinberg J.J., Oliver G.W., Jr., Cajigas A. The formation and measurement of DNA neuroadduction in alcoholism. Case report // *Am. J. Forensic Med. Pathol.* — 1997. — Vol. 18. — P. 84–91.
125. Tabakoff B., Anderson R.A., Ritzmann R.F. Brain acetaldehyde after ethanol administration // *Biochem. Pharmacol.* — 1976. — Vol. 25. — P. 1305–1309.
126. Takayama S., Uyeno E.T. Intravenous self-administration of ethanol and acetaldehyde by rats // *Yakubutsu Seishin Kodo.* — 1985. — Vol. 5. — P. 329–334.
127. Takeuchi M., Watai T., Sasaki N., Choei H., Iwaki M., Ashizawa T., Inagaki Y., Yamagishi S., Kikuchi S., Riederer P., Saito T., Bucala R., Kameda Y. Neurotoxicity of acetaldehyde-derived advanced glycation end products for cultured cortical neurons // *J. Neuro-pathol. Exp. Neurol.* — 2003. — Vol. 62. — P. 486–496.
128. Tampier L., Quintanilla M.E. Effect of 3-amino-1,2,4-triazole on the hypothalamic effect of ethanol and on ethanol tolerance development // *Alcohol.* — 1991. — Vol. 8. — P. 279–282.
129. Tampier L., Quintanilla M.E. Effect of acetaldehyde on acute tolerance and ethanol consumption in drinker and nondrinker rats // *J. Stud. Alcohol.* — 2002. — Vol. 63. — P. 257–262.
130. Tampier L., Quintanilla M.E. Involvement of brain ethanol metabolism on acute tolerance development and on ethanol consumption in alcohol-drinker (UChB) and non-drinker (UChA) rats // *Addict. Biol.* — 2003. — Vol. 8. — P. 279–286.
131. Tampier L., Quintanilla M.E., Contreras S., Segovia-Requeme N., Mardones J. Biological similarities and differences between rats genetically different in alcohol preference // *Alcohol Alcohol.* — 1984. — Vol. 19. — P. 203–209.
132. Tampier L., Quintanilla M.E., Letelier C., Mardones J. Effect of 3-amino-1,2,4-triazole on narcosis time and lethality of ethanol in UChA rats // *Alcohol.* — 1988. — Vol. 5. — P. 5–8.
133. Tampier L., Quintanilla M.E., Mardones J. Effects of diets decreasing ethanol consumption on acetaldehyde metabolism in UChA and UChB rats // *Alcohol Alcohol.* — 1985. — Vol. 20. — P. 411–416.
134. Upadhyaya S.C., Ravindranath V. Detection and localization of protein-acetaldehyde adducts in rat brain after chronic ethanol treatment // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 2002. — Vol. 26. — P. 856–863.
135. Ward R.J., Colantuoni C., Dahchour A., Quertemont E., De Witte P. Acetaldehyde-induced changes in monoamine and amino acid extracellular microdialysate content of the nucleus accumbens // *Neuropharmacology.* — 1997. — Vol. 36. — P. 225–232.
136. Wartburg J., Buhler R. Biology of disease. Alcoholism and aldehydism: new biomedical concepts // *Lab. Invest.* — 1984. — №1. — P. 5–15.
137. Westcott J.Y., Weiner H., Shultz J., Myers R.D. *In vivo* acetaldehyde in the brain of the rat treated with ethanol // *Bioch. Pharmacol.* — 1980. — Vol. 29. — P. 411–417.
138. Wrona M.Z., Waskiewicz J., Han Q.P., Han J., Li H., Dryhurst G. Putative oxidative metabolites of 1-methyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-beta-carboline of potential relevance to the addictive and neurodegenerative consequences of ethanol abuse // *Alcohol.* — 1997. — Vol. 14. — P. 213–223.
139. Yamazaki H., Nishiguchi K., Miyamoto R., Nakanishi S. Activity and electrophoretic profiles of brain aldehyde dehydrogenases in mice genetically selected for their ethanol preference // *Int. J. Biochem.* — 1984. — Vol. 16. — P. 247–252.
140. Yamazaki H., Nishiguchi K., Miyamoto R., Nakanishi S. Circadian rhythms in the activities of brain and liver aldehyde dehydrogenase isozymes in mice // *Life Sci.* — 1986. — Vol. 38. — P. 515–520.
141. Zimatkin S., Lindros K.O. A histochemical study of the distribution of aldehyde dehydrogenase activity in brain structures of rats with genetically different alcohol-related behaviour // *Alcohol.* — 1989. — Vol. 6. — P. 321–325.
142. Zimatkin S.M. Aldehyde dehydrogenase activity in rat cerebral structures // *Neurosci. Behav. Physiol.* — 1990. — Vol. 20. — P. 98–102.
143. Zimatkin S.M. Histochemical study of aldehyde dehydrogenase in the rat CNS // *J. Neurochem.* — 1991. — Vol. 56. — P. 1–11.
144. Zimatkin S.M., Anichtchik O.V. Alcohol-histamine interactions // *Alcohol Alcohol.* — 1999. — Vol. 34. — P. 141–147.
145. Zimatkin S.M., Deitrich R.A. Aldehyde dehydrogenase activities in the brains of rats and mice genetically selected for different sensitivity to alcohol // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 1995. — Vol. 19. — P. 1300–1306.
146. Zimatkin S.M., Deitrich R.A. Ethanol metabolism in brain // *Addiction Biology.* — 1997. — Vol. 2. — P. 387–399.
147. Zimatkin S.M., Lindros K.O. Distribution of catalase in rat brain: aminergic neurons as possible targets for ethanol effects // *Alcohol Alcohol.* — 1996. — Vol. 31. — P. 167–174.
148. Zimatkin S.M., Liopo A.V., Deitrich R.A. Distribution and kinetics of ethanol metabolism in rat brain // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 1998. — Vol. 22. — P. 1623–1627.
149. Zimatkin S.M., Liopo A.V., Satanovskaya V.I., Bardina L.R., Deitrich R.A. Relationship of brain ethanol metabolism to the hypnotic effect of ethanol. II: Studies in selectively bred rats and mice // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 2001. — Vol. 25. — P. 982–988.
150. Zimatkin S.M., Liopo A.V., Slychenkov V.S., Deitrich R.A. Relationship of brain ethanol metabolism to the hypnotic effect of ethanol. I: Studies in outbred animals // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 2001. — Vol. 25. — P. 976–981.
151. Zimatkin S.M., Pronko S.P., Vasiliou V., Gonzales F.J., Deitrich R.A. Enzymatic mechanisms of ethanol oxidation in the brain. Alcoholism // *Clinical and Experimental Research.* — 2006. — Vol. 30, №9. — P. 1500–1505.
152. Zimatkin S.M., Pronko P.S. Levels of ethanol and acetaldehyde and morphological disturbances in the brain following administration of alcohol and ALDH inhibitors // *Proceedings of the 13th meeting of the Int. Ass of Forensic Sci.* — Verlag: Dr. Coster, 1995. — P. 1–4.

ROLE OF ACETALDEHYDE IN ALCOHOLISM PATHOGENESIS

ZIMATKIN S.M.

MD, PhD, BiolD, Heard Department of Histology, Cytology and Embryology, Grodno State Medical University, Belarus

The first product of ethanol oxidation in the body, acetaldehyde (AA), is a highly active compound. It is easily binding with carbonic and sulphydryl groups of proteins, inducing their conformational changes and disturbing the activity of many enzymes, carrier and receptor proteins. Competing for enzyme aldehyde dehydrogenase with biogenic aldehydes, AA disturbs the biogenic amines metabolism. Under the condensation of biogenic amines with AA, the alkaloids with morphine-like action appeared, which act as false mediators. As a result, the metabolism and functions of the certain brain neuronal systems disturbed. In particular, the activation of dopaminergic neurons, that in turn initiate the motor and psychoemotional excitation, reinforcement. As a consequence, it induces the addiction to alcohol, as a metabolic precursor of AA in a brain. The resultant behaviour effect of ethanol depends of balance between the aversive (at the periphery) and reinforcing (in the brain) properties of AA. The tolerance of the brain structure and whole body to ethanol also depends of the level of AA, appeared in blood and brain following alcohol administration. Catalase and other ethanol oxidizing enzymes of a brain can locally, in the increased concentrations produce AA in definite brain structures (dopaminergic neurons in particular), which stimulate the further alcohol consumption. On the contrary, aldehyde dehydrogenase decrease the level of AA and its aversive effect, suppressing the alcohol consumption. The inborn specificities of ethanol metabolizing enzymes and their disturbances under the alcohol action interfere those processes. In general, AA mediates many effects of ethanol in the body and especially in a brain, is the important component of alcoholism pathogenesis, which is necessary to take into consideration in the process of development of the efficient methods of treatment of that disease.