Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Курский государственный медицинский
университет»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации

КАФЕДРА БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Дисциплина «Биологическая химия»

Биохимия алкогольной интоксикации

Выполнила:
студентка 2 курса 20 группы лечебного факультета
Никеенко София Михайловна

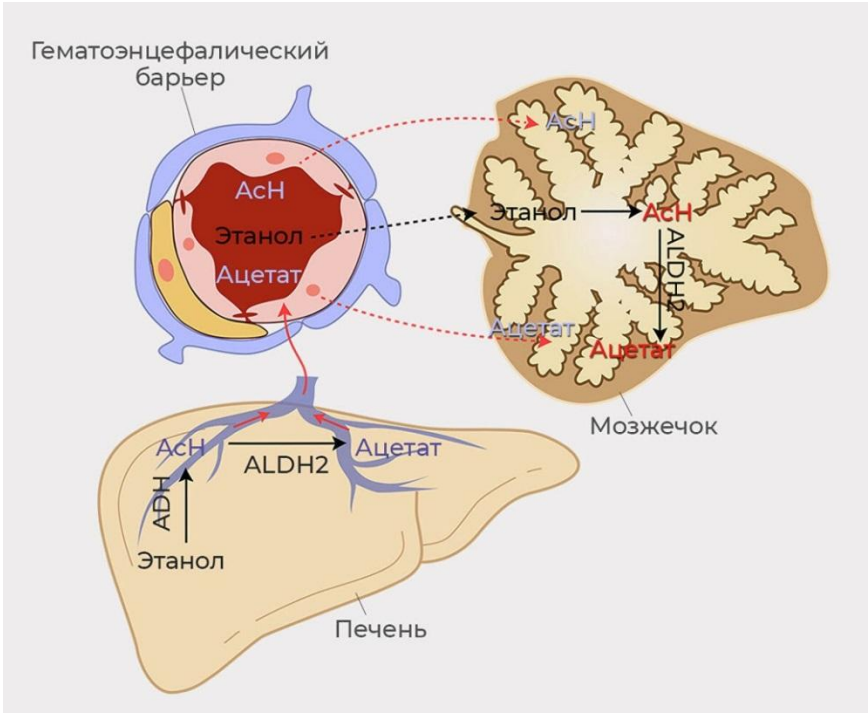
Научный руководитель:
старший преподаватель кафедры, кандидат биологических наук
Бушмина Ольга Николаевна

Курск - 2021

Механизм действия этилового спирта

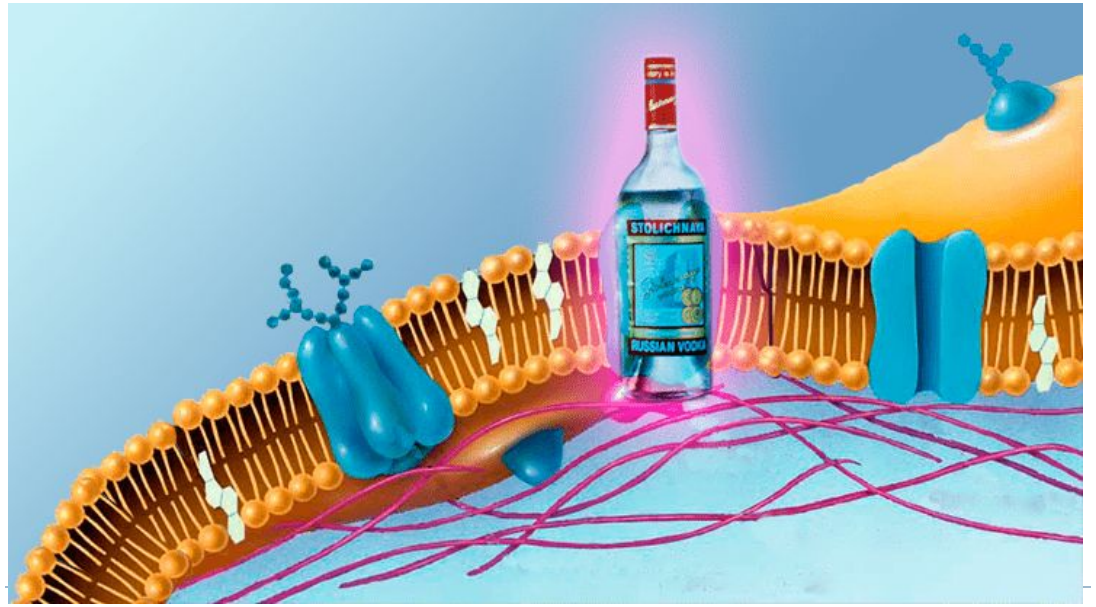
- Нервная ткань – наиболее высокоспециализированная в организме. Метаболические основы ее жизнедеятельности имеют, с одной стороны, общие черты, присущие клеткам любой ткани, с другой, – специфические, определяемые характером функций, выполняемых в организме, и морфологическими особенностями. Характерные особенности энергетического метаболизма головного мозга заключаются в том, что, в сравнении с другими тканями, основным субстратом окисления для него является глюкоза и невозможность замены ее на другие субстраты.

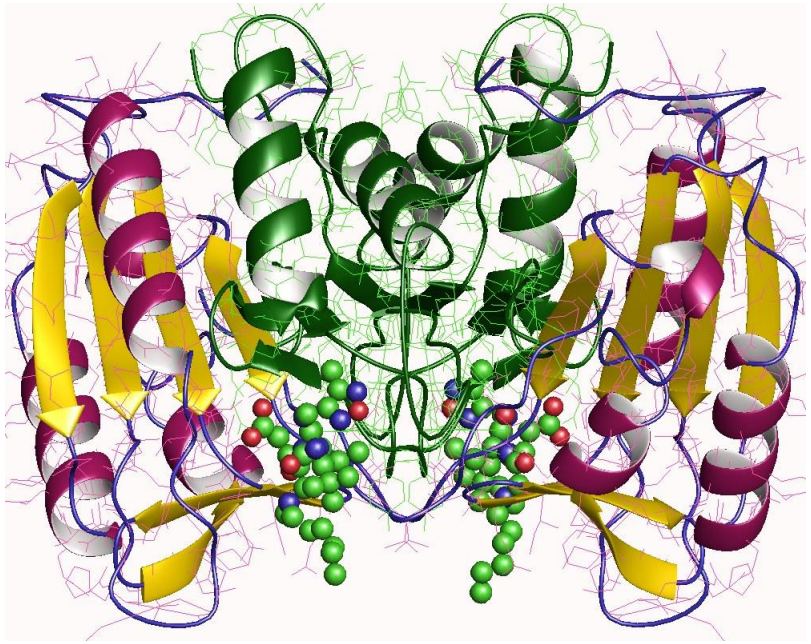
- Распределение этанола в головном мозге подчиняется кинетике простой диффузии. Этанол быстро проникает через гематоэнцефалический барьер в мозг, вызывая изменения его функционального состояния, что в определенной степени связано с мембранотропным действием алкоголя.
- Алкогольная интоксикация сопровождается выраженными нарушениями энергетического обмена в головном мозге. Степень нарушений зависит от длительности приема и дозы алкоголя.
- Есть основания полагать, что действие алкоголя на работу головного мозга будет сопровождаться нарушением образования энергии и может служить предпосылкой развития патологии.



Механизм действия этилового спирта

- Этанол, будучи хорошо растворимым в липидной фазе, включается в липофильное ядро мембран клеток, в том числе и нервных.
- Алкоголь способен вызывать деполяризующее действие на нейроны и нервные волокна, оказывает тормозящее действие на синаптическое проведение информации. Алкоголь тормозит АТФ-азную активность, а также активный транспорт катионов через мембрану нейронов. У пациентов с алкоголизмом в период абстинентного синдрома обнаружено усиление активного транспорта ионов Na+ , K + АТФазной активности.



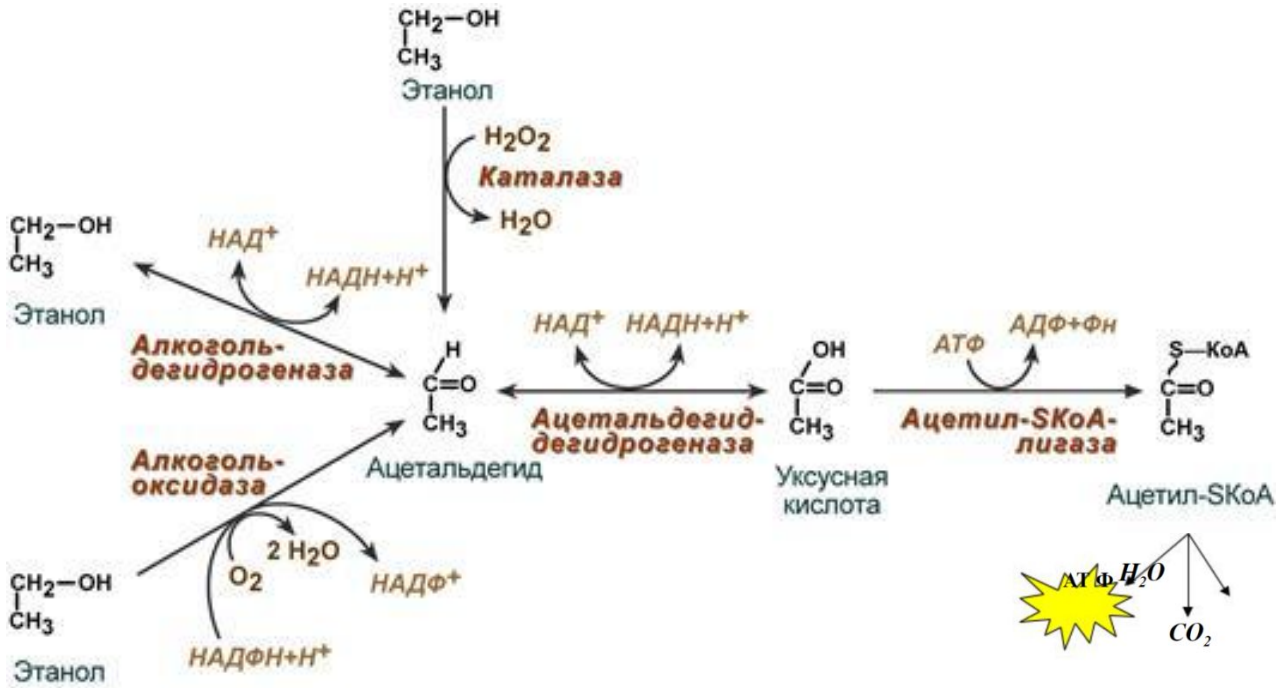


Каспаза 3 — протеолитический фермент, одна из каспаз человека, взаимодействует с каспазой-8 и каспазой-9. При рецептор-зависимом апоптозе **каспаза-3** расщепляет факторы транскрипции, например ингибиторную субъединицу IκBα фактора транскрипции NF-κB.

- В экспериментах с первичной культурой нейробластов среднего мозга эмбрионов мышей установлено, что воздействие этанола ингибирует дифференциацию клеток, снижает экспрессию нейрофиламентного протеина и индуцирует выраженный апоптоз.
- Показано, что внутриутробное воздействие алкоголя вызывает у потомства крыс активацию каспазы-3 в гиппокампе.
- Однако для пациентов с синдромом зависимости от алкоголя характерна дисрегуляция механизмов клеточной гибели, выражающаяся в ингибировании апоптотических путей.
  Такое ингибирование может отражать молекулярную адаптацию, противодействующую нейротоксическому действию алкоголя в клетках.

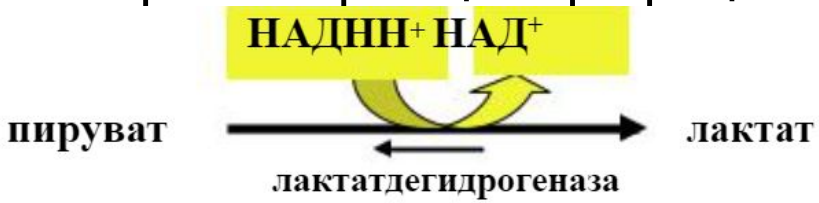
Метаболизм этилового спирта

- ***В организме человека*** метаболизм этилового спирта включает окисление до уксусной кислоты, которая превращается в ацетил-КоА и в таком виде вовлекается в ЦТК:

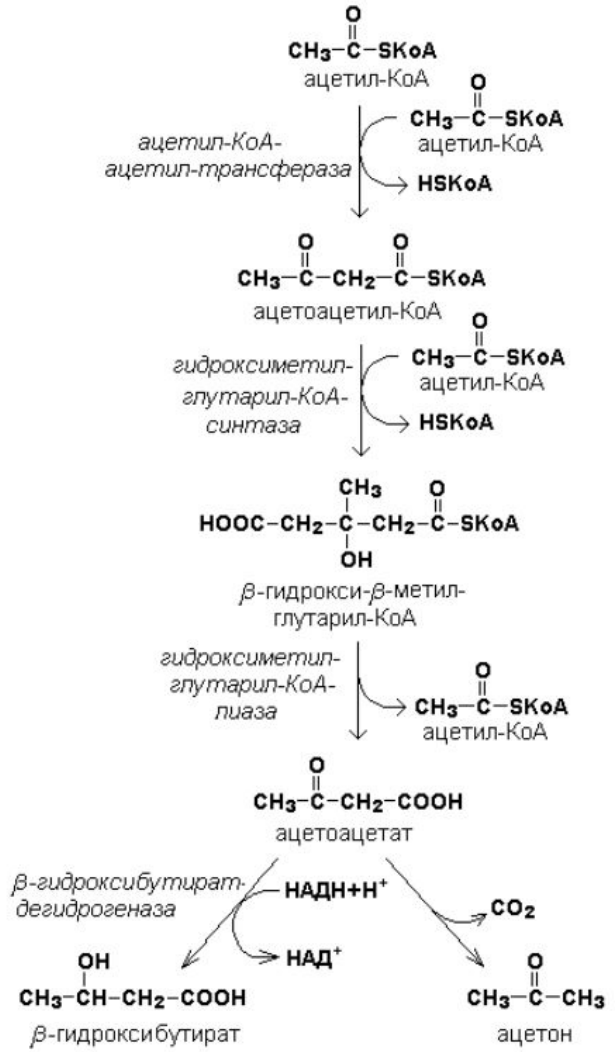


Метаболизм этилового спирта

- Метаболизм этанола происходит в основном в печени (до 90%). Обмен этилового спирта происходит быстро, поэтому при поступлении в организм больших количеств алкоголя резко ***уменьшается отношение НАД +/НАДН+.***
- Это ведет к тому, что обратимая реакция превращения пирувата в лактат будет сдвинута в сторо

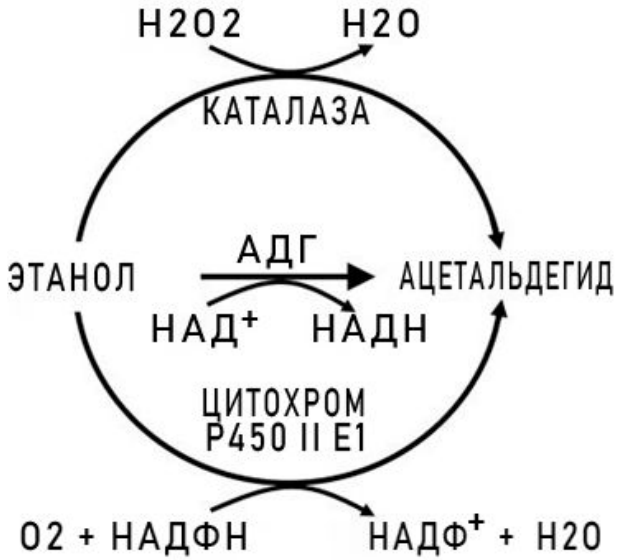


- Другими словами, концентрация лактата в клетке (и в крови) возрастет, а пирувата – уменьшится. Это приведет к снижению глюконеогенеза в печени, т.к. пируват является предшественником в новообразовании глюкозы. При снижении запасов гликогена в печени и мышцах (после физической работы, приеме алкоголя натощак) может развиться выраженная гипоглюкоземия (вплоть до потери сознания). Кроме того, снижение использования лактата как субстрата глюконеогенеза приводит к ***лактоацидозу – понижению pH крови.***



- В период острой алкогольной интоксикации, несмотря на наличие большого количества ацетил-КоА, недостаток оксалоацетата снижает скорость образования цитрата. В этих условиях избыток ацетил-КоА идёт на синтез **кетоновых тел, которые выходят в кровь.** Повышение в крови концентрации лактата, ацетоуксусной кислоты и β-гидроксибутирата служит причиной метаболического ацидоза при алкогольной интоксикации.

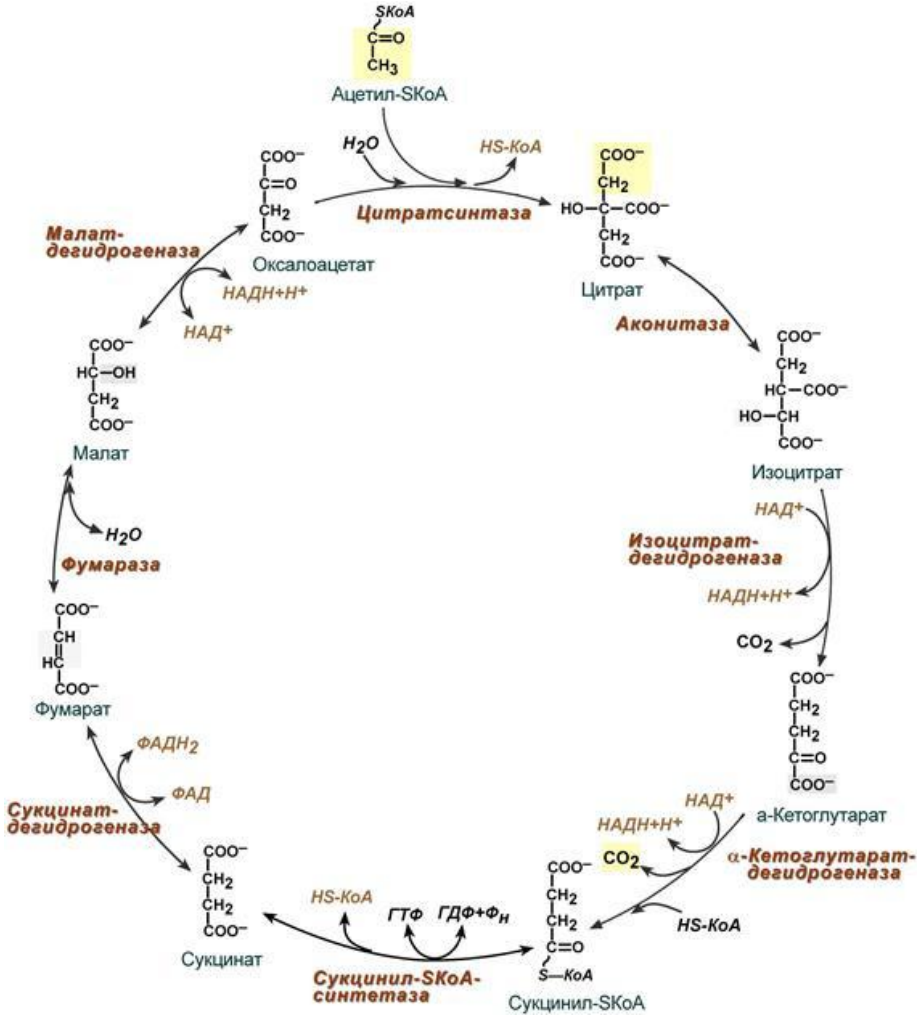
- Реакция образования ацетальдегида из этанола протекает под действием алкогольдегидрогеназы. Поэтому при повышении концентрации ацетальдегида и NADH в клетках печени направление реакции меняется — образуется этанол.
- Этанол — мембранотропное соединение, он растворяется в липидном бислое мембран и нарушает их функции. Это негативно отражается на трансмембранном переносе веществ, межклеточных контактах, взаимодействиях рецепторов клетки с сигнальными молекулами. Этанол может проходить через мембраны в межклеточное пространство и кровь и далее в любую клетку организма.



- Характер влияния этанола на метаболизм зависит от стадии алкогольной болезни: начальная стадия алкоголизма, хронический алкоголизм или острая форма алкогольной интоксикации.
- Микросомальная этанолокисляющая система (МЭОС) наряду с метаболизмом этанола участвует в детоксикации ксенобиотиков и лекарств. На начальной стадии алкогольной болезни биотрансформация лекарственных веществ протекает более активно вследствие индукции ферментов системы. Этим объясняют феномен лекарственной «устойчивости». Однако при острой интоксикации этиловым спиртом тормозится биотрансформация лекарственных веществ. Этанол конкурирует с ксенобиотиком за связывание с цитохромом P_{450} II E_1, вызывая гиперчувствительность (лекарственную «неустойчивость») к некоторым принятым одновременно с ним лекарственным препаратам.

- Алкогольдегидрогеназа обладает широкой субстратной специфичностью и может окислять разные спирты, в том числе и метаболиты сердечных гликозидов — дигитоксина, дигоксина, гитоксина.
- Конкуренция этанола с сердечными гликозидами за активный центр алкогольдегидрогеназы приводит к снижению скорости биотрансформации этой группы лекарств и повышает опасность их побочного эффекта у принимающих большие дозы алкоголя.

При окислении одной молекулы этанола мы получаем две молекулы НАДН + Н, которая может использоваться в работе ЭТЦ.
Так в чем же проблема?



- следует помнить, что накопление НАДН по механизму отрицательной обратной связи угнетает цикл трикарбоновых кислот, В – окисление жирных кислот (это объясняется законом действующих масс).

При окислении одной молекулы этанола мы получаем две молекулы НАДН + Н, которая может использоваться в работе ЭТЦ.
Так в чем же проблема?

- В условиях угнетения ЦТК, имеющийся в клетках ПВК будет становиться лактатом (много НАДН – кофермента данной реакции). Лактат будет удаляться в кровь, чем будет провоцировать гиперлактатемию и, в перспективе, компенсированный (до поры до времени) молочнокислый ацидоз.

- **Молочнокислый ацидоз (лактат-ацидоз)** — болезненное состояние, которое вызвано повышенным содержанием молочной кислоты в сыворотке крови. Болезнь возникает при нарушении обмена кислот в крови. Если количество молочной кислоты превышает норму, человек может впасть в кому и даже умереть. Первые признаки проявления лактат-ацидоза: сильная головная боль, головокружение, приступы рвоты, нарушение координации, сонливость.

При окислении одной молекулы этанола мы получаем две молекулы НАДН + Н, которая может использоваться в работе ЭТЦ.
Так в чем же проблема?

- Снижение содержание ПВК также снижает процессы образования оксалацетата – одного из исходных метаболитов ЦТК. Это усугубляет численное превосходство Ацетил – КоА, который расходуется на анаболические реакции:
  * синтез жирных кислот
  * синтез кетоновых тел
  * синтез холестерола

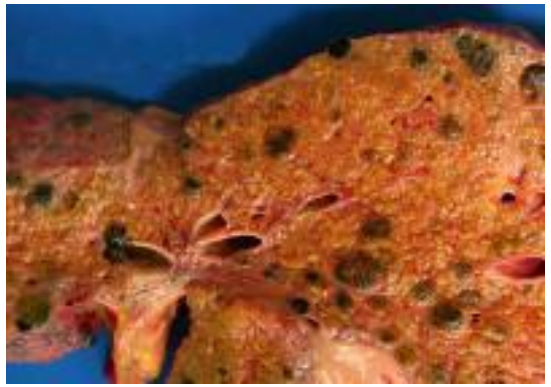
  Все эти процессы происходят в печени. При длительном употреблении алкоголя нарушается экспорт жиров в кровь, в силу чего жирные кислоты скапливаются в гепатоцитах. Это лежит в основе жирового гепатоза печени.

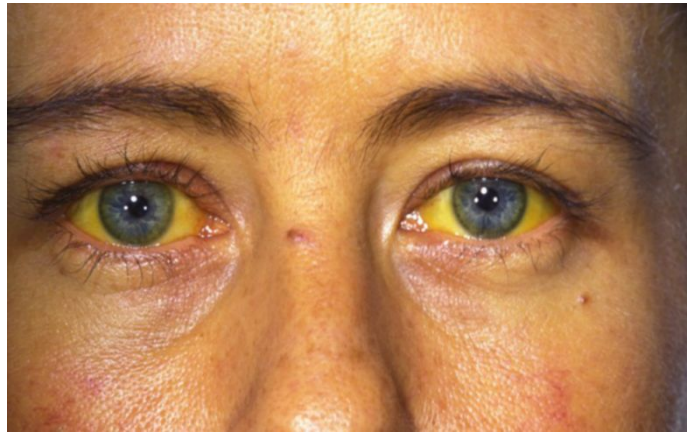
При окислении одной молекулы этанола мы получаем две молекулы НАДН + Н, которая может использоваться в работе ЭТЦ.
Так в чем же проблема?

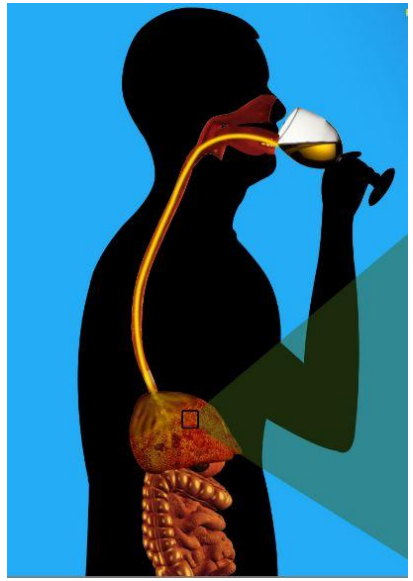
- В условиях молочнокислого ацидоза тормозится выведение мочевой кислоты. Это результат взаимной конкуренции лактата и мочевой кислоты за экскреторные системы в почках.
- Ряд реакций по окислению этанола осуществляется цитохромами Р450, в частности такими изоформами, как CYP2E1. В условиях алкогольной интоксикации угнетается метаболизм лекарств, который осуществляется через данные цитохромы (не только вышеуказанный). Это чревато ростом риска побочных эффектов лекарственных средств, метаболизм которых осуществляется через печень и систему цитохромов, в том числе изоформы CYP2E1 (бензодиазепины, психотропные средства тетрациклиновые антибиотики, антидепрессанты, парацетамол и НПВС, и многие другие). В ряде случаев, такая комбинация взаимно усиливает потенциальный гепатотоксический эффект, приводя к деструкции гепатоцитов и некрозам печени.

При окислении одной молекулы этанола мы получаем две молекулы НАДН + Н, которая может использоваться в работе ЭТЦ.
Так в чем же проблема?

- Ацетальдегид неспецифическим образом взаимодействует с тиоловыми группами ферментов и ряда активных протеинов, которые имеются в протеиновом компоненте ЛПОНП. Ацетальдегид взаимодействует с глутатионом, снижая антиоксидантную защиту гепатоцитов. В результате усиления СРР развивается токсический гепатит.
- Продукты окисления этилового спирта – ацетальдегид и уксусная кислота – вносят свой вклад в развитие метаболического ацидоза.







Выводы:

- Алкоголь оказывает негативное влияние на организм. В его состав входит этанол, который далее вовлекается в метаболические процессы организма человека.
- Этиловый спирт окисляется до уксусной кислоты, которая превращается в ацетил-КоА и в таком виде вовлекается в ЦТК. Резко уменьшается отношение НАД +/НАДН+. Избыток ацетил-КоА идёт на синтез кетоновых тел, которые выходят в кровь. Повышение их концентрации служит причиной ацидозов (метаболического, молочнокислого).
- Длительное употребление алкоголя ведет к серьезным заболеваниям печени (некрозам, гепатитам, гепатозам.)

Список литературы:

1. Биохимия : учебник / под ред. Е. С. Северина. — 5-е изд., испр. и доп. — М. : ГЭОТАРМ едиа, 2019. — 768 с.
2. ОЧЕРКИ КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ 2 – е издание Чиж Григорий Алексеевич
3. Лелевич, А. В. Л33 Нарушения метаболизма при введении этанола в организм : монография / А. В. Лелевич, С. В. Лелевич – Гродно : ГрГМУ, 2017. – 132 с.
4. Биохимия в рисунках и схемах Учебно-наглядное электронное пособие для студентов медицинских ВУЗов. – Донецк, 2012. – 215 с.
5. Патогенез алкоголизма: гамма-глутамилтрасфераза, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрасфераза. Горюшкин И.И. Журнал «Самоиздат», 2020 г.
6. Зиняк, М. Я. Состояние тканевого дыхания при хронической алкогольной интоксикации: сб. науч. тр. «Проблемы клиники, терапии, патогенеза алкоголизма» / М. Я. Зиняк. М., 1988. С. 57–59.
7. Иванов, К. П. Энергетические потребности и кислородное обеспечение головного мозга / К. П. Иванов, Ю. Д. Кисляков. Ленинград: Наука, 1979. 215 с.
8. Шабанов, П. Д. Биология алкоголизма / П. Д. Шабанов, С. Ю. Калишевич. СПб.: Лань, 1998. 272 с.