

УДК 616.62-003.7-089.879-08-039

*А. А. Белов*Военный клинический госпиталь Министерства обороны  
Республики Казахстан

г. Алматы

**ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ АЛКОГОЛЯ  
НА КРОВЬ. ЭРИТРОЦИТЫ И АЛКОГОЛЬ****АННОТАЦИЯ**

Исследовано токсикологическое действие алкоголя на кровь. Обобщены биохимические и патоморфологические процессы, происходящие под воздействием этанола на эритроциты. Рассмотрены последствия длительного воздействия алкоголя на кровь. Статья рассчитана на врачей-трансфузиологов, хирургов и врачей терапевтического профиля.

**Ключевые слова:** токсикологическое действие алкоголя на кровь.

**В** настоящее время алкоголь остается одним из наиболее распространенных и доступных в быту токсических факторов. Этиловый спирт (этанол)  $C_2H_5OH$  – по своим фармакологическим свойствам относится к наркотическим веществам жирного ряда. Всасывание алкоголя из желудочно-кишечного тракта происходит исключительно быстро: уже через 15 мин. всасывается половина принятой дозы. Большая часть поступившего в организм спирта концентрируется в головном мозге, меньшее количество – в легких, селезенке и почках. Метаболизм алкоголя в основном происходит в печени. 90-95 % поступившего в организм спирта биотрансформируется и лишь 5-10 % удаляется с мочой, а 3-7 % – с выдыхаемым воздухом.

Биологическое превращение алкоголя осуществляется микросомальным ферментом – алкогольдегидрогеназой, кофактором которого является никотинамидадениндинуклеотид (НАД). Этанол преобразуется в ацетилдегид с одновременным восстановлением НАД. Затем в митохондриях ацетилдегид превращается в ацетат под действием ацетилдегидрогеназы. Ацетат поступает в цикл Кребса, где разрушается до  $CO_2$  и  $H_2O$  [1,2]. В организме взрослого человека за 1 ч разрушается 8-10 г спирта.

Ведущими факторами, определяющими токсическое действие алкоголя, являются его мем-

бранотоксическое действие, истощение имеющихся в организме запасов окисленного НАД, образование ацетилдегида и конкуренция этанола с другими источниками энергии, например углеводами.

Алкоголь вызывает разжижение клеточных мембран, изменение структуры их фосфолипидного слоя и нарушение трансмембранного переноса ионов [3]. Массивная нагрузка алкоголем или его хронический прием могут ослабить интенсивность окисления в печени многих других субстратов, требующих присутствия окисленного НАД – метаболизм триглицеридов, жирных кислот, гормонов и др. [4,5]. Существует определенная корреляция между симптомами опьянения и сдвигом от окислительного типа метаболизма серотонина к восстановленному, который происходит в результате накопления в печени восстановленного НАД [6].

При хроническом отравлении токсическое действие алкоголя на организм проявляется широким спектром разнообразных эффектов. Этанол оказывает отрицательное влияние на метаболизм углеводов, вызывает болезни печени, поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта, мышечной ткани, приводит к нарушениям в деятельности ЦНС, эндокринной системы, увеличивает вероятность развития сердечно-сосудистых, инфекционных и раковых заболеваний.

Одним из важнейших аспектов токсикологического действия алкоголя на организм является его влияние на кроветворную систему. Токсическое действие этилового спирта на гемопоэтическую ткань может быть следствием прямого действия этанола, вторичных нарушений питания или токсического поражения печени. При хроническом алкоголизме возможно проявление целого ряда гематологических синдромов. Этанол способен непосредственно индуцировать макроцитоз эритроцитов. Медленное исчезновение макроцитоза в период абстиненции отличает этот феномен от других проявлений прямого токсического действия алкоголя на гемопоэз: мегало- и сидеробластных изменений, вакуолизации гемопоэтических клеток-предшественников и тромбоцитопении.

Нередко наблюдаются анемии, сопровождающиеся гемолитическим синдромом, причиной которых является повышенный гемолиз эритроцитов. Изменения эритроцитов являются следствием токсического действия этанола на клетки крови, поражения печени, вызванные жировой инфильтрацией и циррозом [7]. Уменьшается плотность упаковки фосфолипидов в мембранах эритроцитов и возрастает текучесть (изменения) липидного биослоя мембран эритроцитов. Увеличивается количество холестерина и жирных кислот с индексом 18:1, идет снижение содержания фосфатидилэтаноламина и относительного количества жирных кислот с индексом 18:2. Такое же токсическое воздействие этанола выявлено в мембранах клеток печени и головного мозга. Эти изменения рассматривают как адаптивные, компенсирующие разжижающее действие, оказываемое алкоголем на мембраны клеток.

Считается, что изменения в составе липидов мембран лежат в основе молекулярных механизмов формирования толерантности к этанолу и зависимости от него. Фазовое состояние жидкокристаллической структуры липидного биослоя мембраны, степень ее текучести оказывают весьма существенное влияние на вязкоэластические свойства эритроцитов, их способность к деформации, на проницаемость мембран эритроцитов для воды, на скорость диффузии кислорода через мембраны, на активность мембранно-связанных ферментов. Соответственно разжижающее действие этанола на липиды мембран нарушают нормаль-

ное функционирование мембранных структур и эритроцита в целом.

Флюидизирующее действие алкоголя на мембраны эритроцитов объясняется его внедрение в поверхностную область мембран между полярными группами фосфолипидов. Между мембранами эритроцитов и плазмой крови происходит постоянный обмен липидами. Жирные кислоты, связанные с альбумином плазмы, включаются в состав фосфатидилхолина мембран эритроцитов в ходе реакций ацилирования лизофосфатидилхолина. Этот процесс требует энергетических затрат.

Напротив, поступление холестерина в мембраны эритроцитов осуществляется пассивно. В мембраны эритроцитов включается только свободный холестерин, не связанный с жирными кислотами. Уровень свободного холестерина в плазме крови зависит от активности фермента фосфатидилхолин-холестеринацилтрансферазы, который синтезируется в печени и осуществляет перенос жирной кислоты от фосфатидилхолина к холестерину с образованием эфиров холестерина. Высокое содержание холестерина в мембранах эритроцитов у больных алкоголизмом объясняют нарушением синтеза фосфатидилхолин-холестеринацилтрансферазы в результате поражения печени. Вследствие этого в плазме крови возрастает количество свободного холестерина, который включается в мембраны эритроцитов.

Действительно у алкоголиков с явными признаками поражения печени выявлены значительные изменения состава липидов в мембранах эритроцитов и, как следствие, появление мишеневидных клеток и акантоцитов. Приобретение эритроцитами мишеневидной формы обусловлено повышенным содержанием в мембранах холестерина и фосфатидилхолина, молярное отношение холестерин/фосфолипиды возрастает на 15 %. Умеренный гемолиз у больных алкоголизмом при появлении мишеневидных эритроцитов обусловлен наличием порտальной гипертензии и спленомегалии, характерными для алкогольного цирроза печени. Более выраженный гемолиз со снижением величины гематокрита до 16 % наблюдается у лиц с алкогольным циррозом печени при появлении в крови акантоцитов – эритроцитов с неровным контуром мембраны. В результате возрастает микровязкость мембран акантоцитов, ухудшаются их реологические свойства,

что по-видимому, и обуславливает развитие гемолитической анемии наряду с портальной гипертензией и спленомегалией.

У больных с алкогольным поражением печени могут появляться эритроциты с ротообразной полосой и просветлением в центре, так называемые стоматоциты, которые при сканирующей электронной микроскопии имеют вид толстостенной чаши. Средний объем стоматоцитов достоверно увеличен. Содержание холестерина, триацилглицеридов, витамина В12, фолатов в крови хронических алкоголиков существенно не различается в зависимости от наличия или отсутствия стоматоцитов.

Трансформацию дискоцит-стомоцит вызывают агенты, блокирующие работу кальциевого насоса эритроцитов. В результате в эритроцитах возрастает концентрация ионов кальция, что приводит к агрегации молекул белка спектрина, локализованного на цитоплазматической поверхности мембраны. Для деформации мембраны стоматоцита требуется большое усилие по сравнению с мембраной дискоцита.

О важной роли процессов перекисного окисления липидов в механизме повреждения эритроцитов при употреблении алкоголя свидетельствуют результаты исследования [8], которые выявили низкий уровень альфа-токоферола в плазме крови и липидах мембран эритроцитов у больных хроническим алкоголизмом с синдромом Циве, а также снижение в эритроцитах количества восстановленного глутатиона, АТФ, 2,3-ДФГ, нестабильность пируваткиназы и низкую стойкость эритроцитов к перекисному гемолизу.

Для этого синдрома Циве у хронических алкоголиков характерны умеренная анемия, гипербилирубинемия, жировая инфильтрация и незначительные изменения функции печени. Гемолиз эритроцитов объясняют увеличением в плазме крови количества лизоформ фосфолипидов, свободных жирных кислот и стероидов. В процессе перекисного окисления в первую

очередь вовлекаются молекулы фосфолипидов, в состав которых входят ненасыщенные жирные кислоты. При этом возрастает микровязкость мембран, уменьшается их текучесть. Это позволяет рассматривать активацию процессов перекисного окисления липидов как быструю компенсаторную реакцию, обеспечивающую упорядоченность структуры мембран при флюидизирующем действии этанола.

Цитоскелет мембраны эритроцитов - это прочная, гибкая, эластическая сеть, образованная белками на внутренней поверхности липидного биослоя мембраны эритроцита. Цитоскелет является важной функциональной структурой, определяющей вязкость и эластические свойства эритроцитарных мембран. Нарушение метаболизма эритроцитов, снижение уровня АТФ, восстановленного глутатиона сопровождаются изменениями со стороны цитоскелета эритроцита - образованием макромолекулярных агрегатов белка, низкой способностью эритроцитов к деформации, что является причиной развития гемолитических анемий.

Значимость фазового состояния мембраны, степень ее текучести для нормального функционирования эритроцитов позволяют рассмотреть активацию процессов перекисного окисления липидов, изменения липидного состава мембран (увеличение отношения холестерин/фосфолипиды, уменьшение содержания ненасыщенных кислот), снижение количества мембранно-связанных гликанов при воздействии этанола, как адаптивные, компенсирующие раздражающее действие этанола на мембраны эритроцитов. Однако подобные изменения отрицательно сказываются на активности мембранно-связанных ферментов, метаболизме и реологических свойствах эритроцитов, что усугубляется повреждениями печени и нарушениями липидного обмена. В конечном итоге это является причиной развития у больных алкоголизмом гемолитических синдромов.

## ЛИТЕРАТУРА

- 1 Успенский А.Е. Токсикология. - М., 1998. - С. 13-56.
- 2 Швайкова М.Д. Токсическая химия. - М., 1995. - С. 90-100.
- 3 Альтидовский В.К. Гематология, 1997. - С. 40-60.
- 4 Сторожок С.А. Вопросы медицинской химии, 1996. - С. 20-35.

- 5 *Сторожок С. А.* О механизмах токсического воздействия этанола на систему красной крови, 1998. - С. 123-126.
- 6 *Балякин В. А.* Токсикология и экспертиза алкогольного опьянения. - М., 1998. - 115 с.
- 7 *Храпова Н. Г.* Биохимия липидов и их роль в обмене веществ. - М., 1999. - С. 137-155.
- 8 *Ла Селе Р.* Мембраны и болезнь / пер. с англ. - М., 1998. - С. 17-34.
- 9 *Лудевиг Р., Лос К.* Острые отравления. - М., 1998. - С. 420-435.
- 10 *Владимиров Ю. А., Добрецов Г. Е.* Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран. - М., 1990. - С. 253-260.

#### ТҮЙІН

Мақала авторы алкогольдің қанға таксикологиялық әсерін ашып, эритроциттердің эталонға әсерінен жүретін биохимиялық және патоморфологиялық процестерді қорытындылайды және алкогольді ұзақ қолдану барысында қанға қандай әсері болатынын баяндайды. Мақала өзекті, трансфузиологтар мен хирургтар үшін және тағы да басқа терапия саласының дәрігерлеріне арналған.

**Түйінді сөздер:** алкогольдің қанға таксикологиялық әсері.

#### SUMMARY

The author described the toxic effects of alcohol on blood, and summarized and explained the biochemical and pathological processes occurring under the influence of ethanol on red blood cells, and long-term effects of influence of alcohol on blood. This article is intended for transfusiologists, surgeons, and therapists.

**Key words:** toxic influence of alcohol on blood.