

«PL-АЛКО» – ЭФФЕКТИВНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

Вера Львовна ПАНИНА, Татьяна Григорьевна ФИЛАТОВА

НИИ биохимии СО РАМН

630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

В работе рассмотрены некоторые центральные и периферические (соматические) механизмы действия препарата «PL-алко». У лиц, страдающих хроническим алкоголизмом, препарат снижал уровень тревожности, пессимистичности, интроверсии, обладал выраженным антидепрессивным эффектом. В опытах с моделированием формирования алкогольной зависимости у крыс Wistar препарат «PL-алко» значительно уменьшал потребление алкоголя. Прием препарата здоровыми животными приводил к увеличению образования эндогенного этанола по гликолитическому пути. Предполагается, что ведущим патогенетически значимым звеном в формировании алкогольной зависимости является снижение скорости образования эндогенного этанола.

Ключевые слова: алкоголизм, препарат «PL-алко», эффективность лечения.

По мнению главного санитарного врача РФ Г.Г. Онищенко, ситуация с употреблением алкоголя в стране в настоящее время стала чрезвычайной [1]. Сегодня согласно медицинской статистике в России на душу населения, включая младенцев, приходится около 18 литров чистого алкоголя в год. Это более чем вдвое превышает критическую величину потребления алкоголя (8 литров), за пределами которой начинается деградация нации. Согласно докладу Миссии ООН в Москве «Демографическая политика России: от размышления к действию» [2], в нашей стране смертность от алкоголизма у мужчин составляет 30 %, у женщин – 17 % от общей смертности населения в целом. Отмечается рост психических отклонений при хроническом алкоголизме. Так, по данным Института наркологии Минздравсоцразвития РФ, заболеваемость алкогольными психозами с 1991 по 2000 гг. выросла в 4 раза [3]. Идет увеличение числа соматических расстройств, связанных с употреблением алкоголя: цирроз печени, алкогольные кардиомиопатии, поражение поджелудочной железы и др. [4]. Прогнозируется дальнейший рост алкоголь-обусловленной органопатологии.

Известно, что в основе формирования алкогольной зависимости лежит сложный механизм, включающий как центральные, так и соматические звенья. Центральные звенья зависят от «системы подкрепления» мозга, которая функционирует с помощью нейромедиаторов катехоламиновой группы, в первую очередь дофамина [5]. Рецепторы дофамина, особенно D2-рецептор, отличаются высоким сродством к алкоголю и другим психоактивным соединениям. Их относят к главным кандидатам формирования алкогольной зависимости в структурах мозга. Соматические звенья формирования

алкогольной зависимости связаны с образованием эндогенного этанола (ЭЭ), который участвует в синтезе таких гормонов позитивного настроения, как эндорфины. ЭЭ образуется, главным образом, в печени из пировиноградной кислоты (продукта гликолиза) в результате ее декарбоксилирования. Отсюда следует, что скорость образования ЭЭ зависит от скорости гликолиза, которая снижается в условиях стресса [6, 7]. Скорость образования ЭЭ зависит также и от употребления алкоголя, который его подавляет по механизму отрицательной обратной связи. На основе этих представлений Л.Е. Паниным было предложено средство – препарат «PL-алко», восстанавливающий образование ЭЭ в организме и устраняющий формирование алкогольной зависимости [8]. В данной работе рассмотрены некоторые центральные и периферические механизмы действия данного препарата в условиях клиники и эксперимента.

Материал и методы

Препарат «PL-алко» разрешен к использованию в качестве биологически активной добавки к пище [9]. На него получено 2 патента на изобретение: один – на самостоятельное использование у лиц с алкогольной зависимостью [8], второй – на использование в комплексе с цеосорбом [10]. Активными компонентами препарата «PL-алко» являются глюкоза, пируват, лактат, Mg^{2+} , витамины B_1 и C . Основным результатом его действия – усиление образования ЭЭ. Цеосорб – это активированный природный цеолит с содержанием клиноптилолита 85–90 %. Препарат использовался нами как энтеросорбент широкого спектра действия для снятия интоксикации у больных хроническим алкоголизмом. Кроме того, цеосорб усиливает регенераторные процессы в печени [11]. Применялась следующая

Панина В.Л. – аспирант, e-mail: ibch@soramn.ru

Филатова Т.Г. – к.м.н., старш.н.с. лаборатории медицинской биотехнологии, e-mail: ibch@soramn.ru

щая схема коррекции алкогольной зависимости: препарат «PL-алко» — 10 суток, цеосорб — 14 суток, препарат «PL-алко» — 10 суток. Суммарный прием «PL-алко» — 25 доз, цеосорба — 28 доз.

Состояние психоэмоциональной сферы у больных хроническим алкоголизмом оценивали с помощью методики многостороннего исследования личности (ММИЛ), разработанной на основе Миннесотского психологического теста ММРІ, а также восьмицветового теста Люшера. В ряде случаев использовали психологический тест Спилберга — Ханина для выявления личностной и реактивной тревожности. Исследования проводили до и после коррекции алкогольной зависимости препаратом «PL-алко».

Дополнительно выполняли исследования препарата «PL-алко» на крысах-самцах Wistar массой 180–200 г. Ежедневно животным опытной группы с помощью зонда вводили по 1,0 мл водного раствора препарата «PL-алко», содержащего 1 или 3 разовых (терапевтических) дозы спустя 1–2 ч после кормления. Одна терапевтическая доза препарата составляла 34 мг на 1 кг массы. Контрольным животным вводили 1,0 мл воды. Продолжительность исследования составила 52 дня.

В эксперименте изучали также влияние препарата «PL-алко» на динамику потребления алкоголя животными и на изменение количества крыс, увеличивших потребление этанола. В предварительном эксперименте крысы-самцы Wistar в течение 18 дней содержались в индивидуальных клетках с предоставлением одновременного доступа к воде и 15%-ному раствору этанола. Для проверки эффекта препарата брали животных со среднесуточным потреблением алкоголя 44 мл на 1 кг массы тела. Они были в дальнейшем разделены на 2 равноценные по потреблению этанола группы. Крысам опытной группы вводили одну терапевтическую дозу (в пересчете на 1 кг массы тела животного) препарата «PL-алко» в 1,0 мл воды с помощью зонда. Животным контрольной группы вводили воду. Лечение проводили тремя курсами по 10 дней каждый с интервалами между ними в 12 и 26 дней. Общая продолжительность эксперимента составила 96 дней. Потребление воды и этанола животными рассчитывали до и после курса лечения препаратом «PL-алко». Содержание глюкозы в сыворотке крови определяли орто-толуидиновым методом с помощью набора реактивов фирмы «БИО-ЛА-ТЕСТ» (Чехословакия), пировиноградной и молочной кислот — по Hohnhorst [12], содержание этанола — с помощью газожидкостной хроматографии.

Полученные результаты обрабатывали с помощью пакета программ «Statistica», вычисляли среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m) и представляли в виде $M \pm m$. Различия между группами оценивали с использованием t -критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты

1. Психологические особенности личности у пациентов, страдающих хроническим алкоголизмом, результаты до и после лечения.

Трудности обследования больных с хроническим алкоголизмом с помощью психологических тестов (методика ММРІ) связаны с высоким контролем ими за вопросами, желанием украсить собственное состояние, скрыть информацию, которая может скомпрометировать человека в глазах окружающих, эмоциональной напряженностью, недоверчивостью и скептицизмом. Это затрудняло интерпретацию тестов, снижало достоверность полученных результатов и заставляло проводить повторное обследование.

Статистическая обработка полученных данных позволяет сделать следующее заключение. Общая оценка профиля ММРІ: превышение границ нормы по многим шкалам, что соответствует степени акцентуации больных. Эмоциональный фон: преобладает снижение настроения, эмоциональная ригидность, сдержанность во внешних проявлениях при внутренней напряженности (чаще у мужчин). Жизненная позиция была чаще с преобладанием пассивной, иногда смешанная, редко активная. Поло-ролевое поведение: сексуальная неудовлетворенность, проблемы поло-ролевой и сексуальной адаптации. Стиль мышления — инертный с замедлением ассоциативных процессов. Склонность к систематизации информации. Построение ригидных умозаключений или сверхценных идей. Снижение критичности. Склонность к преувеличению уже имеющихся проблем. Трудности в изменении собственной точки зрения. При реально существующих соматических заболеваниях — усиление тревоги и беспокойства. В особо значимых ситуациях — реакция отчаяния. Стремление снять напряжение с помощью алкогольных напитков. Наиболее частые реакции на стресс: низкая стрессоустойчивость, ощущение недоброжелательности со стороны окружающих, сочетание усиления тревоги и беспокойства с упорством в отстаивании своих прав. Защитные механизмы — интрапунитивные реакции, включающие комплекс вины, аутоагрессию, построение ригидной системы доказательств своей правоты, с трудом поддающейся коррекции.

Применение препарата «PL-алко» для коррекции центральных механизмов формирования алкогольной зависимости позволило получить позитивные изменения профиля ММРІ. Отмечалось снижение шкал пессимистичности, ригидности, интроверсии, импульсивности, тревожности, а также индивидуалистичности. Выявлено снижение шкал лжи и невалидности. Более высокой оказалась стрессоустойчивость и открытость социальному окружению. Очень важным для социального статуса больного, а также формирования психосоматической патологии оказалось снижение по-

рога тревожности. Ранее было показано, что развитие тревожности является важным фактором риска в формировании психопатологии, заболеваний желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и другой психосоматики [13]. В социальном плане лечение приводило к стремлению расширить спектр возможностей больного с целью снятия напряжения и тревожности. Выявлены также продуктивный тип мышления, более устойчивый эмоциональный фон, снижение степени акцентуации.

Цветовой тест Люшера не зависит от вопросов и позволяет получить объективную информацию, не связанную с субъективной установкой больного. У страдающих хроническим алкоголизмом лиц в выборке цветов преобладали красный и фиолетовый цвета. В тесте Люшера красный цвет трактуется как потребность в лидировании. Для него характерна повышенная агрессивность как вовне, так и на себя. Защита от предполагаемых стрессовых ситуаций выражается в напористости, агрессивности, вызывающем поведении или акцентуации на внешнем виде. Фиолетовый цвет интерпретируется как потребность в уходе от реальной действительности, от ситуаций, где требуется принимать самостоятельное решение. Для него характерно снижение критичности к себе и повышенная требовательность к окружающим, эмоциональная незрелость, инфантильный тип поведения, проблемы поло-ролевой и сексуальной адаптации.

Зеленый цвет у испытуемых вызывал демонстративно равнодушное или негативное отношение. В выборке цветов он занимал четвертое или более низкое место. С ним связывается неумение отстаивать собственную позицию, эмоциональная незащищенность, неуверенность в собственных силах, тревожное отношение к будущему, неуверенность в завтрашнем дне, избирательность в межличностных контактах.

У пациентов в стадии обострения алкогольной зависимости и усиления невротических реакций в выборе преобладали темные тона, что может трактоваться как потребность в независимости с помощью протестных реакций, негативизм и скептическое отношение к любым авторитетам. Несмотря на активную жизненную позицию протеста в любой области, для них характерно проявление пассивности и уход от жизненных коммуникаций. Об этом говорит предпочтение черного и коричневого цветов. При выраженной депрессии пациенты соотносили себя с черным цветом. Этот цветовой код прошлого, как правило, негативный, впоследствии практически не изменялся. Нередко такие пациенты идентифицировали себя с серым или зеленым цветом. Уровень тревоги в цветовом тесте Люшера, как правило, был высоким и в процессе тестирования увеличивался еще больше.

В результате проведенного лечения у лиц, страдающих алкогольной зависимостью, изменилась

цветовая выборка. В ней стал чаще присутствовать желтый цвет, что говорит об улучшении цветовых ассоциаций по отношению к своему будущему. Доминирование светлых цветов свидетельствует о повышении настроения, стрессоустойчивости и снижении тревожности. Реакция на тестирование стала более откровенной с желанием получить достоверный результат.

Таким образом, результаты, полученные по двум независимым тестам, хорошо согласуются между собой и говорят о высокой эффективности препарата «PL-алко».

2. Экспериментальные исследования эффективности применения препарата «PL-алко» на уровне соматических и поведенческих реакций животных.

Важнейшими показателями, отражающими состояние углеводного обмена в крови, являются содержание глюкозы, пировиноградной и молочной кислоты. Для наших исследований эти показатели имели особое значение, так как все три соединения являлись компонентами лечебной композиции и ежедневно вводились животным *per os*. Оказалось, что при даче животным трех терапевтических доз препарата концентрация глюкозы в крови не только не увеличивалась, но достоверно снижалась к концу эксперимента (табл. 1). Аналогичные результаты получены в отношении содержания пировиноградной и молочной кислот, которое также достоверно уменьшалось. Это говорит об усилении анаэробной фазы углеводного обмена в организме и связано с активацией декарбоксилазного комплекса. Последний в нашем препарате активировался тиаминпирофосфатом (витамин B_1) и ионами Mg^{2+} . Содержание в крови ЭЭ в эти же сроки исследования достоверно увеличивалось (табл. 1).

Таблица 1

Влияние препарата «PL-алко» на содержание в сыворотке крови крыс глюкозы, пировиноградной и молочной кислот, эндогенного этанола ($M \pm m$)

Показатель	Контроль (n = 20)	Опыт (n = 20)
Содержание глюкозы, мМ	$6,2 \pm 0,20$	$4,8 \pm 0,54^*$
Содержание пировиноградной кислоты, мМ	$0,18 \pm 0,023$	$0,12 \pm 0,016^*$
Содержание молочной кислоты, мМ	$3,2 \pm 0,32$	$1,9 \pm 0,18^*$
Содержание эндогенного этанола, г/л	$0,56 \pm 0,062$	$1,3 \pm 0,12^*$

Примечание: «PL-алко» вводился в количестве трех терапевтических доз; * — отличие от контроля достоверно при $p < 0,05$.

Таблица 2

Изменение потребления этанола (мл/кг массы тела) крысами после лечения препаратом «PL-алко»

Условия эксперимента	Опыт		Контроль	
	Потребление этанола, мл/кг ($M \pm m$ (n))	Доля животных, увеличивших потребление этанола (%)	Потребление этанола, мл/кг ($M \pm m$ (n))	Доля животных, увеличивших потребление этанола (%)
Исходное потребление	44,5 ± 3,2 (12)	—	43,1 ± 3,9 (12)	—
1 курс лечения	40,5 ± 5,2 (12)	41,7	40,1 ± 3,9 (12)	41,7
Через 12 дней	34,3 ± 5,3 (12)	16,7	37,1 ± 5,7	25,0
2 курс лечения	35,6 ± 5,5 (11)	18,2	49,2 ± 11,0 (11)	54,5
Через 26 дней	43,4 ± 5,9 (10)	60,0	49,3 ± 10,8 (11)	54,5
3 курс лечения	26,1 ± 6,2* (10)	10,0	38,0 ± 10,0 (11)	45,4
Через 28 дней	38,0 ± 7,6 (9)	33,3	49,9 ± 9,9 (11)	72,7

Примечание: * — отличие от исходного потребления достоверно при $p < 0,05$.

Полученные результаты позволяют говорить, что препарат «PL-алко» эффективно влияет не только на центральные звенья формирования алкогольной зависимости, но и на периферические (соматические) звенья. Последние связаны с образованием ЭЭ. Более того, мы считаем, что соматические звенья являются первичными в формировании алкогольной зависимости. Они связаны с образованием ЭЭ, который и запускает «систему подкрепления» мозга, действуя через D2-рецепторы дофамина.

Поведенческие реакции животных, имеющих возможность выбора между обычной водой и 15%-ным раствором этанола, исследовались в отдельном эксперименте, в котором опытная группа животных получала одну терапевтическую дозу препарата «PL-алко» в течение трех курсов продолжительностью 10 дней каждый (табл. 2). После первого курса лечения разницы в употреблении алкоголя в контроле и опыте не обнаружено. Некоторое различие наблюдалось после второго курса лечения, однако в силу большого разброса результатов в контроле оно оказалось недостоверным. Стабильный лечебный эффект препарата выявлен после третьего курса: снижение потребления алкоголя в опытной группе составляло более 40 %, в то время как в контрольной группе — только 9,8 % от исходной величины. Стабильность полученного результата контролировалась нами в течение последующего месяца.

В опытной группе она сохранялась, а в контрольной группе отмечалось дальнейшее увеличение потребления алкоголя. После того, как в каждой группе выделили подгруппы животных, снизивших и повысивших потребление алкоголя, оказалось, что в опытной группе число животных, снизивших потребление алкоголя, было в 2 раза больше, чем в контрольной группе.

Заключение

Таким образом, можно сделать вывод, что снижение содержания ЭЭ в крови является патогенетически значимым в механизме формирования алкогольной зависимости. Увеличение образования ЭЭ под влиянием препарата «PL-алко» в организме идет по гликолитическому пути и сопровождается одновременным снижением концентрации в крови глюкозы, пировиноградной и молочной кислот. При этом образование ЭЭ, связанное с декарбоксилированием пировиноградной кислоты, усиливается под влиянием тиаминпирофосфата и Mg^{2+} . Влияние препарата «PL-алко» на психоэмоциональную сферу человека проявляется в снижении порога тревожности (антистрессовый эффект), антидепрессивном действии, уменьшении пессимистичности, ригидности, интроверсии. Мы полагаем, что выявленные нами позитивные изменения под влиянием препарата «PL-алко» являются результатом общего механизма действия, в основе которого лежит повышение образования ЭЭ.

Список литературы

1. Онищенко Г.Г., Егоров В.Ф. Алкогольная ситуация в России. О концепции государственной алкогольной политики в Российской Федерации // Наркология. 2002. (1). 4–9.
Onishchenko G.G., Egorov V.F. Alcohol situation in Russia. On the concept of state alcohol policy in Russia // *Narcology*. 2002. (1). 4–9.
2. ООН предлагает возродить в России систему принудительного лечения алкоголиков // <http://medportal.ru/mednovosti/news/2008/04/29/alco/>.
UN proposes to revive the Russia system of compulsory treatment of alcoholics // <http://medportal.ru/mednovosti/news/2008/04/29/alco/>.
3. Кошкина Е.А., Киржанова В.В. Основные тенденции распространенности наркологических расстройств в Российской Федерации в 2002 году // Психиатрия и психофармакология. 2004. (4). 140–142.
Koshkina E.A., Kirzhanova V.V. Major trends of prevalence of drug disorders in Russia in 2002 // *Psykhiatriya i psikhofarmakologiya*. 2004. (4). 140–142.
4. Сидоров П.И., Ишеков Н.С., Соловьев А.Г. Соматогенез алкоголизма М.: Медпресс-информ, 2003. 223 с.
Sidorov P.I., Ishekov N.S., Solovyev A.G. Somatogenesis of the alcoholism. M.: Medpress-Inform, 2003. 223 p.
5. Анохина И.П. Биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ (патогенез): Лекции по наркологии / Под ред. Н.Н. Иванца. М.: Нолидж, 2000. 16–41.
Anokhina I.P. Biological mechanisms of psychoactive substances dependence (pathogenesis): Lectures on narcology / Ed. N.N. Ivantsov. M.: Nolidzh, 2000. 16–41.
6. Панин Л.Е. Энергетические аспекты адаптации. М.: Медицина, 1978. 190 с.
Panin L.E. Energetic aspects of adaptation. M.: Meditsina, 1978. 190 p.
7. Панин Л.Е. Биохимические механизмы стресса. Новосибирск: Наука, 1983. 232 с.
Panin L.E. Biochemical mechanisms of stress. Novosibirsk: Nauka, 1983. 232 p.
8. Пат. 2072239 РФ. Способ коррекции метаболической зависимости от алкоголя и средство Л.Е. Панина для его осуществления / Панин Л.Е., Филатова Т.Г.; опубл. 27.01.1997.
Patent 2072239 RF. Method of correction of metabolic dependence on alcohol and a means L.E. Panin for its implementation / *Panin L.E., Filatova T.G.*; publ. 27.01.1997.
9. БАД к пище «Пиэль-алко». Свидетельство о государственной регистрации № 77.99.23.3.У.7897.12.04.
BAA to food «PL-alco». Certificate of state registration № 77.99.23.3.У.7897.12.04.
10. Пат. 2145216 РФ. Способ лечения хронического алкоголизма / Панин Л.Е.; опубл. 10.02.2000.
Patent 2145216 RF. Method of treatment of chronic alcoholism / *Panin L.E.*; publ. 10.02.2000.
11. Пат. 2135188 РФ. Средство с регенераторно-восстановительным действием / Панин Л.Е., Убашев И.О.; опубл. 27.08.1999.
Patent 2135188 RF. Means with regenerative restoration action / *Panin L.E., Ubashev I.O.*; publ. 27.08.1999.
12. Hohorst H.J. L(+)-Lactat. Bestimmung mit Lactat-Dehydrogenase und NAD // Methoden der enzymatischen Analyse (V.U.Beiglmajer). Berlin, 1970. 2. 1425–1429.
13. Панин Л.Е., Усенко Г.А. Тревожность, адаптация и донозологическая диспансеризация. Новосибирск: СО РАМН, 2004. 315 с.
Panin L.E., Usenko G.A. Anxiety, adaptation and prenosological dispensary. Novosibirsk: SO RAMN, 2004. 316 p.

«PL-ALCO» — EFFECTIVE PREPARATION FOR TREATMENT OF ALCOHOL DEPENDENCE

Vera L'vovna PANINA, Tatiana Grigorievna FILATOVA

Scientific Research Institute of Biochemistry of SB RAMS
630117, Novosibirsk, Timakov st., 2

Some central and peripheral (somatic) mechanisms of preparation «PL-alco» action are examined in the paper. The preparation reduced the level of anxiety, pessimism, introversion, has significant antidepressant effect in persons suffering from chronic alcoholism. Preparation «PL-alco» significantly reduced the consumption of alcohol in Wistar rats in experiments simulating the formation of alcohol dependence. The intake of preparation by healthy animals led to increased formation of endogenous ethanol on glycolytic path. It is assumed that the leading pathogenetically important link in the formation of alcohol dependence is reduction the rate of endogenous ethanol formation.

Key words: alcoholism, preparation «PL-alco», the effectiveness of treatment.

Panina V.L. — post-graduate, e-mail: ibch@soramn.ru

Filatova T.G. — candidate of medical sciences, senior researcher of laboratory of medical biotechnology, e-mail: ibch@soramn.ru