

ПУЛЫ СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ КРОВИ, ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ТКАНЕЙ И ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У КРЫС

Смирнов В.Ю., Разводовский Ю.Е., Дорошенко Е.М.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Целью работы является исследование взаимоотношений пулов свободных аминокислот печени, крови, сердца и отделов головного мозга при экспериментальной хронической алкогольной интоксикации. Определение аминокислот проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Установлено, что через 3 месяца развития хронической алкогольной интоксикации происходит повышение уровня тирозина в крови и во всех исследуемых тканях, активируются процессы его транспорта в мозг, увеличивается значимость тканевого обезвреживания аммиака в ЦНС через выведение его с глутамином, тормозятся начальные этапы катаболизма серосодержащих аминокислот в печени, а также снижается соотношение АРУЦ/ААК в печени и плазме крови.

Ключевые слова: аминокислоты, тирозин, хроническая алкогольная интоксикация, транспорт, кровь, печень, сердце, отделы головного мозга.

Известно, что алкоголь влияет на оборот белка и, как следствие, вызывает сдвиги уровней свободных аминокислот (АК) в организме [18]. В основном это влияние обусловлено окислением этанола и его метаболитов, зависит как от дозы, так и от способа введения этанола [18]. Однократное употребление больших доз алкоголя вызывает сдвиг окислительно-восстановительного статуса с последующим снижением в печени синтеза белка и/или его секреции [18]. В такой ситуации продукция восстановительных эквивалентов и повышение доступности ацетата в периферических тканях вызывает снижение скорости окисления белка [18]. Хроническое потребление алкоголя вызывает потерю азота и мышечное истощение по ряду различных механизмов [15-16], в том числе через органоспецифичный дисбаланс между синтезом и катаболизмом белка. Продемонстрировано снижение синтеза белка в скелетных мышцах при хроническом потреблении алкоголя [15], имеются косвенные доказательства, что снижение содержания белка в кишечнике обусловлено ускорением его распада в этом органе [16].

Алкогольное поражение печени и его последствия играют важную роль в патогенезе нарушений функций головного мозга при хроническом алкоголизме [20]. Существуют убедительные доказательства того, что печеночная энцефалопатия (нарушение, наиболее часто сопутствующее алкогольному поражению печени) вызвано накоплением в ЦНС нейротоксинов, таких как аммиак или марганец [11, 14]. В норме основная роль в выведении последних принадлежит печени [21]. Аммиак оказывает свое токсическое действие на нервную деятельность посредством целого ряда прямых и косвенных механизмов, включающее влияние NH_4^+ на системы тормозных и возбуждающих нейротрансмиттеров [19], а также на энергетический обмен в ЦНС [9]. Метод протонной магнитно-резонансной спектроскопии выявил у пациентов с печеночной энцефалопатией повышенное содержание продукта детоксикации аммиака – глутамин [10]. Нейрохимические исследования ткани головного мозга пациентов с алкогольным поражением печени, умерших от печеночной комы, демонстрируют изменения синтеза и метаболизма глутамата и серотонина [6, 13].

Алкоголь влияет как на содержание, так и на метаболизм ароматических аминокислот. Так, на фоне острого введения этанола показано почти двукратное увеличение синтеза тирозин-аминотрансферазы в печени, в то время как хроническое введение не изменяет как синтез, так и активность данного фермента [7].

Это может свидетельствовать о косвенном влиянии этанола на синтез данного фермента через эндогенный эффектор, уровень которого меняется в зависимости от длительности алкоголизации. Влияние этанола на активность тирозин-аминотрансферазы может быть опосредовано через цАМФ, о чем свидетельствует активация этанолом синтеза цАМФ и усиление последней активности тирозин аминотрансферазы [8].

Целью исследования являлся анализ структуры и связей аминокислотных пулов ЦНС, периферических тканей (печень, сердце) и плазмы крови через 3 месяца развития хронической алкогольной интоксикации (ХАИ).

Материалы и методы. В работе использовались 19 белых беспородных крыс-самцов массой 150-200 г, содержащихся на стандартном рационе вивария. ХАИ моделировали в течение 14 недель, используя 20% раствор этанола в качестве единственного источника питья, средняя доза этанола за весь период алкоголизации составила 8 г/кг (по данным регистрации потребления). Интактный контроль получал воду в качестве единственного источника питья. Кровь собирали в пластиковые пробирки, содержащие 10% раствор Na_2EDTA , центрифугировали 15 мин. при 3000 г., к полученной плазме добавляли равный объем среды для депротенинизации (1 М хлорная кислота с δ -аминовалерьяновой кислотой в качестве внутреннего стандарта) и центрифугировали 15 мин. при 13000 g и +4°C. Образцы тканей гомогенизировались на холоду в 0,2 М хлорной кислоте в соотношении 100 мг ткани на 1 мл кислоты. Определение концентраций свободных аминокислот и их дериватов проводилось методом обращенно-фазной хроматографии с предколоночной дериватизацией 0,4% о-фталевым альдегидом и 0,3% 3-меркаптопропионовой кислотой в 0,4 М Na-боратном буфере (pH 9,4) [1] на хроматографе Agilent 1100. Для дериватизации вторичных аминокислот (пролина и оксипролина) проба далее смешивалась с раствором FMOС-хлорида в ацетонитриле (6 мг/мл). Детектирование по флуоресценции (231/445 нм и 260/313 нм). Идентификация и количественный анализ производились при помощи программы Agilent ChemStation путем сравнения результатов анализа исследуемых объектов с калибровочной кривой смеси аминокислот на основе стандартной смеси физиологических аминокислот фирмы «Calbiochem» (США). Использовалась колонка Zorbax XDB C8, 3,5 мкм, 3x150 мм. Подвижные фазы: А) 0,1 М Na-ацетатный буфер, pH 6,85, содержащий 20 мг/л ЭДТА; В) ацетонитрил/вода

6/4 (об/об). Разделение проводили с градиентным элюированием от 5 до 100 % подвижной фазы В за 78 мин.; температура колонки 37°C. В работе использовались реактивы квалификации не ниже «химически чистый» и тридистиллированная вода, подвижные фазы фильтровали через мембранный фильтр 0,22 мкм.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы StatSoft Statistica 10. Использовались методы описательной статистики, корреляционного и дискриминантного анализа. Сравнение групп осуществлялось с использованием t-теста Стьюдента. В случае нарушения условий применимости последнего (т.е. нормальности выборки и гомогенности дисперсий) использовался непараметрический метод Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение. Хроническая алкогольная интоксикация приводила к снижению в плазме крови концентраций глицина, метионина, гистидина и 3-метилгистидина, а также повышению уровня тирозина (рис. 1).

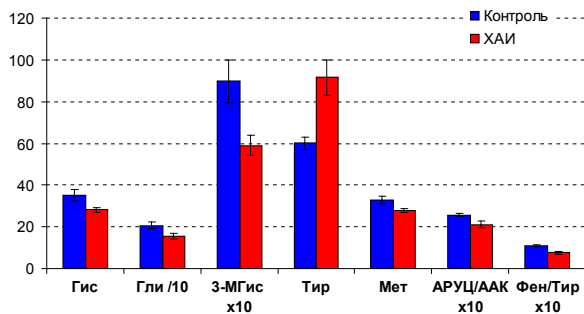


Рисунок 1 — Содержание свободных аминокислот и их производных в плазме крови крыс при ХАИ, ммоль/л

Примечание: Здесь и на рис. 2 представлены только показатели, уровни которых достоверно отличались от контроля. 3-МГис — 3-метилгистидин

Наблюдаемое снижение соотношения уровней аминокислот с разветвленной углеводородной цепью (АРУЦ) и ароматических аминокислот (ААК), учитывая общность их систем транспорта, может индуцировать изменение соотношения транспортных потоков этих АК в ЦНС. Уменьшение концентраций гистидина и 3-метилгистидина может говорить о снижении продукции гистидина и его метаболитов в мышечных тканях.

В печени ХАИ вызвала увеличение уровней глутамата, аспарагина, глицина, β-аланина, тирозина, а также снижение концентрации аланина (рис. 2). Обеднение пула аланина печени может быть связано со снижением катаболизма аминокислот в периферических тканях под действием алкоголя и, как следствие, уменьшением активности глюкозо-аланинового цикла. Влияние ХАИ на метаболизм ароматических аминокислот характеризуется, помимо повышения уровня Тир и снижения соотношения Фен/Тир, также исчезновением положительной корреляции между их уровнями (рис. 2, табл. 1). Такая ситуация может быть объяснена снижением процессов утилизации тирозина при сохранении (или повышении) его синтеза, что согласуется с данными [2], показавшими тенденцию к снижению повышенной активности тирозинаминотрансферазы и активации фенилаланингидроксилазы, начиная с 3-го месяца

алкоголизации. Уровень тирозина при ХАИ повышается также и в крови, что наблюдалось и при субхронической алкоголизации [4, 5]. В целом изменение структуры аминокислотного фонда печени при ХАИ характеризуется снижением доли незаменимых аминокислот и свидетельствует в пользу изменения соотношения активностей гликолиза и глюконеогенеза из аминокислот (глутамат, глицин, аланин) и процессов конъюгации (глицин) в печени (рис. 2). Это объясняет повышение уровней данных аминокислот (кроме Ала) в печени, несмотря на угнетающее действие этанола на транспорт аминокислот в гепатоциты.

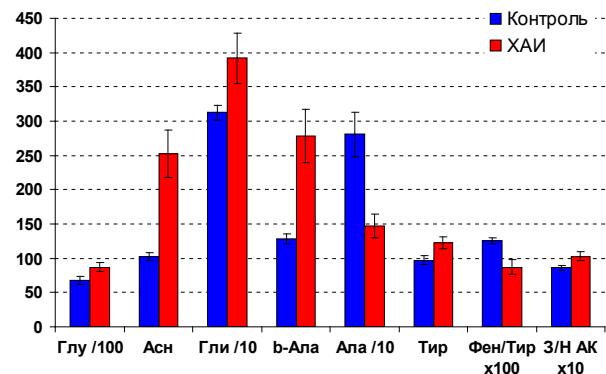


Рисунок 2 — Содержание свободных аминокислот и их производных в печени крыс при ХАИ, нмоль/г

На фоне снижения метионина в крови при ХАИ в печени возникала положительная корреляционная связь серин–таурин (Тур), и отрицательная – между уровнями цистина (Цис) и цистатинина (Цтн) (табл. 1). Это может быть следствием снижения доступности цистатинина для цистатининлиазной реакции при сохранении активности цистатинин-β-синтазы. Вероятной причиной этого может являться повышенное использование гомоцистеина для регенерации метионина на фоне снижения процессов метилирования или снижение образования гомоцистеина вследствие торможения реакций трансметилирования. Последнее предположение согласуется с концепцией, согласно которой снижение синтеза метионина из гомоцистеина и, как следствие, гипометилирование (оцениваемое по наработке S-аденозил–гомоцистеина) является одним из механизмов индуцирования алкогольного поражения печени [12, 17]. Таким образом, замедление начальных этапов катаболизма серосодержащих АК может являться одним из эффектов ХАИ.

Таблица 1 — Коэффициенты корреляций Пирсона между уровнями АК в печени

	Контроль	ХАИ
Тир–Фен	0,85*	-0,12
Тур–Сер	-0,15	0,67*
Тур–Цтн	0,83*	-0,24
Тур–Цис	0,82*	0,64
Цтн–Цис	0,59	-0,70*

Примечание: * — $p < 0,05$

ХАИ сопровождалась также дисбалансом уровней свободных АК в сердце. В частности, повышались уровни тирозина и изолейцина (наиболее выражено – тирозина, концентрация которого выросла по

отношению к контролю в 1,5 раза), а также снижались уровни аспарагина и лизина. Возникновение отрицательной корреляции между уровнями тирозина и фенилаланина ($r = -0,67$ против $0,33$ в контроле) может свидетельствовать об активации фенилаланин гидроксилазной реакции в сердце при ХАИ.

В стриатуме и мозжечке ХАИ вызвала увеличение уровней таурина и тирозина, в стриатуме, кроме того, повышался уровень серина, а в мозжечке - концентрация фосфоэтанолamina (ФЭА) (табл. 2). В коре больших полушарий головного мозга наблюдалось только увеличение уровня тирозина (табл. 2). В гипоталамусе повышались концентрации аспартата и тирозина и снижалась концентрация β -аланина (табл. 2). Наиболее значительные изменения наблюдались в стволе головного мозга крыс, где повысились уровни аспартата, серина, треонина, β -аланина и тирозина (табл. 2).

Таблица 2 - Изменение содержания свободных аминокислот и их производных в отделах головного мозга крыс при ХАИ, нмоль/г

	ХАИ		Контроль	
	стриатум		гипоталамус	
Гли	2937 ± 222	3413 ± 312	Гли	3891 ± 299
Тре	309,7 ± 44,6	298,1 ± 40,9	Тре	422,3 ± 11,3
Сер	475,1 ± 16,5	563,6 ± 30,7*	Асп	1032,5 ± 41,8
Тау	4503 ± 311	5699 ± 377*	β -Ала	56,7 ± 2,4
Тир	50,4 ± 2,7	75,8 ± 8,8*	Тир	49,1 ± 2,4
	мозжечок		ствол головного мозга	
Гли	4096 ± 274	4670 ± 346	Гли	3177 ± 293
Тре	315,3 ± 10,9	389,1 ± 34,7	Асп	991,2 ± 37,7
ФЭА	223,0 ± 14,0	259,5 ± 7,2*	Сер	209,4 ± 7,9
Тау	3409 ± 67,9	3780 ± 130*	Тре	354,6 ± 14,8
Тир	45,3 ± 1,9	68,3 ± 6,5*	β -Ала	34,3 ± 1,4
	кора головного мозга		Тир	47,4 ± 2,9
Гли	3277 ± 383	3776 ± 404	кора головного мозга	
Тре	371,6 ± 24,1	443,6 ± 29,5	Тир	50,1 ± 4,9

* - $p < 0,05$ по отношению к контролю

Таким образом, общим для всех отделов головного мозга являлось повышение уровня тирозина, которое возможно связать с активацией его транспорта через гематоэнцефалический барьер. Это подтверждается появлением положительных корреляций между его уровнем в крови и в отделах головного мозга (рис. 3), а также снижением соотношения АРУЦ/ААК в плазме крови (рис. 1). Возможно также повышение относительной значимости тканевого обезвреживания аммиака в мозге, накапливающегося в ЦНС при ХАИ [11, 14], т.е. выведение его в виде амидного азота глутамина, что проявлялось появлением положительной корреляции между его уровнями в отделах головного мозга и в крови (рис. 3). Положительная корреляция уровней треонина в крови и ЦНС, учитывая повышение его уровня в стволе головного мозга, в свою очередь может быть обусловлена активацией его транспорта в мозг или торможением его метаболизма в отделах головного мозга.

ХАИ нарушала также взаимосвязи пулов пролина, оксипролина, лизина, аргинина и триптофана пече-

Литература

1. Дорошенко, Е.М. Методика определения свободных аминокислот и их производных в тканях и биологических жидкостях человека методом высокоэффективной жидкостной хроматографии / Е.М. Дорошенко, Л.И. Нефедов, А.А. Глазев // МВИ. МН 806-98. Утв. БелГИМ, 2008.
2. Курбанов, Х.К. Механизмы регуляции метаболизма тирозина при алкогольной интоксикации / Х.К. Курбанов, О.Н. Ромахи // Вопр. Мед. Хим., 1989. - Т.35(4). - С.102-105.
3. Разводовский, Ю.Е. Влияние L-триптофана на фонд центральных нейроактивных соединений при синдроме

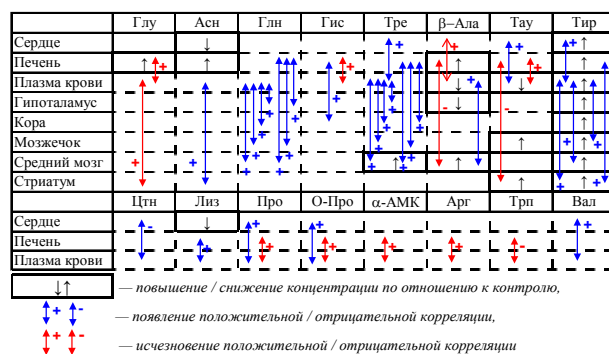


Рисунок 3 — Влияние ХАИ на корреляционные зависимости между аминокислотами различных пулов

ни и пулов этих аминокислот плазмы крови (рис. 3). Отсутствие изменений их уровней свидетельствует в пользу предположения о нарушении выведения этих соединений из печени в кровь. В то же время между уровнями треонина, таурина, тирозина, пролина и оксипролина в миокарде при ХАИ возникали положительные корреляции с их уровнями в плазме крови (рис. 3). Исчезновение отрицательной корреляции между концентрациями триптофана в печени и плазме крови (рис. 3) при ХАИ может свидетельствовать о торможении его печеночного катаболизма, что может оказывать влияние на доступность триптофана для синтеза медиатора в центральной серотониновой системе. Функциональная недостаточность последней доказана для синдрома отмены этанола, как и возможность её коррекции дополнительным введением триптофана [3]. Дискриминантный анализ позволил определить наиболее значимые показатели аминокислотных пулов, уровни которых являются наиболее вариабельными при ХАИ. В крови и в четырех из пяти исследованных отделов мозга таким соединением является тирозин. Также в крови наиболее значимым является β -аланин, в печени – фенилаланин, в стволе головного мозга – β -аланин, аланин, триптофан, треонин и глутамин, в стриатуме – аланин, в коре головного мозга – аргинин, в гипоталамусе – β -Ала, аспарат и триптофан, в мозжечке – таурин и ГАМК.

Заключение

Через 3 месяца развития хронической алкогольной интоксикации происходит повышение уровня тирозина в плазме крови, печени, сердце и отделах головного мозга, увеличивается значимость тканевого обезвреживания аммиака в ЦНС через выведение его с глутамином, активируются процессы транспорта тирозина в мозг, тормозятся начальные этапы катаболизма серосодержащих аминокислот в печени, а также снижается соотношение АРУЦ/ААК в печени и плазме крови, характерное для развития цирроза печени и энцефалопатии.

Literature

1. Doroshenko, E.M. Metodika opredelenija svobodnykh aminokislot i ikh proizvodnykh v tkanjakh i biologicheskikh zhidkostjakh cheloveka metodom vysokoehffektivnoj zhidkostnoj khromatografii / E.M. Doroshenko, L.I. Nefedov, A.A. Glazev // MVI. MN 806-98. Utv. BelGIM, 2008.
2. Kurbanov, K.H.K. Mekhanizmy reguljacii metabolizma tirozina pri alkohol'noj intoksikacii / K.H.K. Kurbanov, O.N. Romakh // Vopr. Med. Khim., 1989. — T.35(4). — S.102-105.
3. Razvodovskij, Ju.E. Vlijanie L-triptofana na fond central'nykh nejjroaktivnykh soedinenij pri sindrome

отмены этанола / Ю.Е. Разводовский, Е.М. Дорошенко // *Нейрохимия*, 2004. — Т. 21, № 1. — С. 44-51.

4. Разводовский, Ю.Е. Гепатопротективные эффекты аминокислот с разветвленной углеводородной цепью и таурина при экспериментальной субхронической алкогольной интоксикации и отмене этанола / Ю.Е. Разводовский, Е.М. Дорошенко, Н.И. Прокопчик, В.Ю. Смирнов, С.Ю. Островский // *Биомедицинская химия*. 2004. Т. 50. № 1. С. 64. (3)

5. Смирнов, В.Ю. Влияние композиции аминокислот с разветвленной углеводородной цепью, триптофана и таурина на обмен аминокислот в экспериментальных моделях алкоголизма / В.Ю. Смирнов, Ю.Е. Разводовский, Е.М. Дорошенко, С.Ю. Островский // *Укр. биохим. журнал*, 2003. — Т.75, №4. — С.101-107.

6. Bergeron, M. Monoamines and metabolites in autopsied brain tissue from cirrhotic patients with hepatic encephalopathy / M. Bergeron, T.A. Reader, G. Pomier Layrargues, R.F. Butterworth // *Neurochem. Res.*, 1989. — Vol.14. — P.853–859.

7. Donohue, T.M. Jr. Contrasting effects of acute and chronic ethanol administration on rat liver tyrosine aminotransferase / T.M. Jr. Donohue, M.L. Drey, R.K. Zetterman // *Alcohol*, 1998. — Vol.15(2). — P.141-146.

8. Fujimoto, S.S. Mechanism of liver tyrosine aminotransferase increase in ethanol-treated mice and its effect on serum tyrosine level / S.S. Fujimoto, [et al.] // *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 2007. — Vol.53(6). — P.489-495.

9. Lai, J.C.K. Brain α -ketoglutarate dehydrogenase: kinetic properties, regional distribution and effects of inhibitors. / J.C.K. Lai, A.J.L. Cooper // *J. Neurochem.*, 1986. — Vol.47. — P.1376–1386.

10. Laubenberger, J. Proton magnetic resonance spectroscopy of brain in symptomatic and asymptomatic patients with liver cirrhosis / J. Laubenberger, [et al.] // *Gastroenterology*, 1997. — Vol.112. — P.1610–1616.

11. Lockwood, A.H. Cerebral ammonia metabolism in patients with severe liver disease and minimal hepatic encephalopathy / A.H. Lockwood, E.W.H. Yap, W.-H. Wong // *J. Cerebral Blood Flow & Metab.*, 1991. — Vol.11. — P.337–341.

12. Medici, V. Folate, alcohol, and liver disease / V. Medici, C.H. Halsted // *Molecular Nutrition & Food Research*, 2013. — Vol.57. — P.596–606.

13. Moroni, F. The release and neosynthesis of glutamic acid are increased in experimental models of hepatic encephalopathy / F. Moroni, G. Lombardi, G. Moneti, C. Cortesini // *J. Neurochem.*, 1983. — Vol.40. — P.850–854.

14. O'Carroll, R.E. Regional cerebral blood flow and cognitive function in patients with chronic liver disease / R.E. O'Carroll, [et al.] // *Lancet*, 1991 — Vol.337. — P.1250–1253.

15. Pacy, P.J. The effect of chronic alcohol ingestion on whole body and muscle protein synthesis. A stable isotope study / P.J. Pacy, [et al.] // *Alcohol and Alcoholism*, 1991. — Vol.26. — P.505–513.

16. Preedy, V.R. Changes in protein, RNA and DNA and rates of protein synthesis in muscle-containing tissues of the mature rat in response to ethanol feeding: a comparative study of heart, small intestine and gastrocnemius muscle / V.R. Preedy, T.J. Peters // *Alcohol & Alcoholism*, 1990. — Vol.25. — P. 489–498.

17. Samir Zakhari. Alcohol Metabolism and Epigenetics Changes // *Alcohol Res.*, 2013. — Vol.35(1). — P.6–16.

18. Sherman, D.I.N. Ethanol and the Liver. Mechanisms and management / Ed. by D.I.N. Sherman, V.R. Preedy, R.R. Watson. — L. & N.Y., 2002. — P.265-266.

otmeny ehtanola / Ju.E. Razvodovskijj, E.M. Doroshenko // *Nejtrokhemija*, 2004. — Т. 21, № 1. — С. 44-51.

4. Razvodovskijj, Ju.E. Gepatoprotektivnye ehffekty aminokislot s razvetvennoj uglevodorodnoj cep'ju i taurina pri ehksperimental'noj subkhronicheskoy alkohol'noj intoksikacii i otmene ehtanola / Ju.E.Razvodovskijj, E.M.Doroshenko, N.I.Prokopchik, V.Ju.Smirnov, S.Ju.Ostrovskijj // *Biomedicinskaja khimija*. 2004. Т. 50. № 1. С. 64. (3)

5. Smirnov, V.Ju. Vlijanie kompozicii aminokislot s razvetvlennoj uglevodorodnoj cep'ju, triptofana i taurina na obmen aminokislot v ehksperimental'nykh modeljakh alkogolizma / V.Ju. Smirnov, Ju.E. Razvodovskijj, E.M. Doroshenko, S.Ju. Ostrovskijj // *Ukr. biokhim. zhurnal*, 2003. — t.75, №4. — С.101-107.

6. Bergeron, M. Monoamines and metabolites in autopsied brain tissue from cirrhotic patients with hepatic encephalopathy / M. Bergeron, T.A. Reader, G. Pomier Layrargues, R.F. Butterworth // *Neurochem. Res.*, 1989. — Vol.14. — P.853–859.

7. Donohue, T.M. Jr. Contrasting effects of acute and chronic ethanol administration on rat liver tyrosine aminotransferase/ T.M. Jr. Donohue, M.L. Drey, R.K. Zetterman // *Alcohol*, 1998. — Vol.15(2). — P.141-146.

8. Fujimoto, S.S. Mechanism of liver tyrosine aminotransferase increase in ethanol-treated mice and its effect on serum tyrosine level / S.S. Fujimoto, [et al.] // *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 2007. — Vol.53(6). — P.489-495.

9. Lai, J.C.K. Brain α -ketoglutarate dehydrogenase: kinetic properties, regional distribution and effects of inhibitors. / J.C.K. Lai, A.J.L. Cooper // *J. Neurochem.*, 1986. — Vol.47. — P.1376–1386.

10. Laubenberger, J. Proton magnetic resonance spectroscopy of brain in symptomatic and asymptomatic patients with liver cirrhosis / J. Laubenberger, [et al.] // *Gastroenterology*, 1997. — Vol.112. — P.1610–1616.

11. Lockwood, A.H. Cerebral ammonia metabolism in patients with severe liver disease and minimal hepatic encephalopathy / A.H. Lockwood, E.W.H. Yap, W.-H. Wong // *J. Cerebral Blood Flow & Metab.*, 1991. — Vol.11. — P.337–341.

12. Medici, V. Folate, alcohol, and liver disease / V. Medici, C.H. Halsted // *Molecular Nutrition & Food Research*, 2013. — Vol.57. — P.596–606.

13. Moroni, F. The release and neosynthesis of glutamic acid are increased in experimental models of hepatic encephalopathy / F. Moroni, G. Lombardi, G. Moneti, C. Cortesini // *J. Neurochem.*, 1983. — Vol.40. — P.850–854.

14. O'Carroll, R.E. Regional cerebral blood flow and cognitive function in patients with chronic liver disease / R.E. O'Carroll, [et al.] // *Lancet*, 1991 — Vol.337. — P.1250–1253.

15. Pacy, P.J. The effect of chronic alcohol ingestion on whole body and muscle protein synthesis. A stable isotope study / P.J. Pacy, [et al.] // *Alcohol and Alcoholism*, 1991. — Vol.26. — P.505–513.

16. Preedy, V.R. Changes in protein, RNA and DNA and rates of protein synthesis in muscle-containing tissues of the mature rat in response to ethanol feeding: a comparative study of heart, small intestine and gastrocnemius muscle / V.R. Preedy, T.J. Peters // *Alcohol & Alcoholism*, 1990. — Vol.25. — P. 489–498.

17. Samir Zakhari. Alcohol Metabolism and Epigenetics Changes // *Alcohol Res.*, 2013. — Vol.35(1). — P.6–16.

18. Sherman, D.I.N. Ethanol and the Liver. Mechanisms and management / Ed. by D.I.N. Sherman, V.R. Preedy, R.R. Watson. — L. & N.Y., 2002. — P.265-266.

19. Szerb, J.C. Effect of ammonium ions on synaptic transmission in the mammalian central nervous system / J.C. Szerb, R.F. Butterworth // Progress in Neurobiology, 1992. — Vol.39. — P.135–153.

20. Tarter, R.E. Portal-systemic encephalopathy: neuropsychiatric manifestations / R.E. Tarter, A.M. Hegedus, D.H. van Thiel, R.R. Schade // Int. J. Psychiatr In Med., 1985. — Vol.15. — P.1985-1986.

21. Versieck, J. Manganese, copper and zinc concentrations in serum and packed blood cells during acute hepatitis, chronic hepatitis and posthepatic cirrhosis / J. Versieck, [et al.] // Clin. Chem. 1974. — Vol.20. — P.1141-1145.

19. Szerb, J.C. Effect of ammonium ions on synaptic transmission in the mammalian central nervous system / J.C. Szerb, R.F. Butterworth // Progress in Neurobiology, 1992. — Vol.39. — P.135–153.

20. Tarter, R.E. Portal-systemic encephalopathy: neuropsychiatric manifestations / R.E. Tarter, A.M. Hegedus, D.H. van Thiel, R.R. Schade // Int. J. Psychiatr In Med., 1985. — Vol.15. — P.1985-1986.

21. Versieck, J. Manganese, copper and zinc concentrations in serum and packed blood cells during acute hepatitis, chronic hepatitis and posthepatic cirrhosis / J. Versieck, [et al.] // Clin. Chem. 1974. — Vol.20. — P.1141-1145.

CHRONIC ETHANOL INTOXICATION AND POOLS OF FREE AMINO ACIDS OF BLOOD PLASMA, PERIFERAL TISSUES AND BRAIN OF RATS

Smirnov V. Yu., Razvodovsky Yu. Ye., Darashenka Ya. M.

Educational Establishment «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

The aim of the study was to examine the formation and interactions of free amino acid pools of the liver, blood, heart and brain regions of rats undergoing chronic ethanol intoxication (ChAI). Amino acids were determined by means of high efficiency fluid chromatography. We found that following 3 months (7 g of ethanol / kg a day) of ChAI the levels of tyrosine in blood serum and in all examined tissues were elevated, mechanisms of its transport to the brain were activated, the rate of tissue ammonia detoxification in the CNS via its elimination with glutamine was boosted. ChAI inhibited the initial stages of catabolism of sulfur-containing compounds in the liver. The ratio of aromatic to branched-chain amino acids in the liver and blood plasma was reduced as well.

Key words: amino acids, tyrosine, chronic alcohol intoxication, transport, blood, liver, heart, brain regions.

Адрес для корреспонденции: e-mail: vit_sm@mail.ru

Поступила 27.05.2014