

УДК: 547.262.099:612.398.192

ВЛИЯНИЕ КОМПОЗИЦИИ АРУЦ И ТАУРИНА НА ФОНД СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ ПЛАЗМЫ КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

В.Ю. Смирнов, Ю.Е. Разводовский, Е.М. Дорошенко,
А.В. Наумов, В.М. Шейбак

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Исследовано влияние композиции АРУЦ и таурина на пул свободных аминокислот плазмы крови крыс при хронической алкогольной интоксикации (ХАИ). Установлено, что ХАИ сопровождается снижением концентрации глицина, тирозина, лизина и α-аминобутирата в плазме крови крыс. Показано, что исследуемая композиция способна частично устранять аминокислотный дисбаланс, развивающийся на фоне ХАИ.

Ключевые слова: аминокислоты, хроническая алкогольная интоксикация, плазма крови, таурин, АРУЦ.

The effect of composition of BCAA and taurine on the amino acids pool of rats' blood plasma under chronic alcohol intoxication has been investigated. Chronic ethanol intoxication leads to decrease in the levels of glycine, tyrosine, lysine and α-aminobutyric acid in the blood plasma of rats. Administration of the tested composition has been found to correct to some extent the amino acid imbalance in the blood plasma.

Key words: amino acids, chronic alcohol intoxication, blood plasma, taurine, BCAA.

Хроническая алкогольная интоксикация вызывает ряд нарушений обмена белков и аминокислот [1, 2]. Наиболее часто встречающимся проявлением длительной алкоголизации с сопутствующей патологией печени является снижение содержания аминокислот с разветвленной углеводородной цепью (АРУЦ). Хроническое потребление этанола часто сопровождается белковой недостаточностью, что также может приводить к обеднению пула АРУЦ [4, 5, 6].

В связи с этим, обоснованным является применение для коррекции метаболического дисбаланса, возникающего на фоне алкогольной интоксикации, композиции аминокислот на основе АРУЦ, так как использование полных аминокислотных композиций, предназначенных для парентерального питания, часто не устраняет метаболического дисбаланса [9]. Терапевтическое действие L-изолейцина, L-валина и L-лейцина основано на их незаменимости для организма человека и органоспецифичности метаболических превращений. Особенности промежуточного обмена этих аминокислот позволяют активизировать детоксикационные процессы на фоне печеночной недостаточности и энцефалопатии [10, 11, 12]. С другой стороны, целесообразно включение в эту композицию таурина – соединения, обладающего доказанными гепатопротективными и антиоксидантными свойствами. Кроме того, таурин способен активировать процессы транспорта АРУЦ из крови в ткани [13].

Целью настоящей работы было исследование влияния внутрижелудочного введения композиции АРУЦ и таурина на пул свободных аминокислот и их производных в плазме крови крыс в ситуации хронической алкогольной интоксикации.

Материалы и методы

В эксперименте использовано 20 белых беспородных крыс-самцов массой 180-200 г, содержащихся на стандартном рационе вивария. Раствор этанола (25%) вводили внутрижелудочно равными объемами в дозе 14 мл/кг два раза в сутки на протяжении 28 суток. Композицию, состоящую из лейцина, валина, изолейцина и таурина в соотношении 4 : 1 : 1 : 2, вводили в виде водного раствора внутрижелудочно (20 мл/кг) через 30 мин после каждого введения этанола на протяжении последних 10 дней алкоголизации. Суточная доза препарата составляла 500 мг/кг, а этанола – 7 г/кг массы животных. Контрольные животные получали внутрижелудочно воду в эквивалентных количествах. После забоя животных кровь забирали в гепаринизированные пробирки и получали плазму центрифугированием на холоду при 2000 г в течение 15 мин. Содержание свободных аминокислот и их производных определяли в хлорнокислых экстрактах плазмы крови методом ионообменной хроматографии [9]. Регистрация и обработка хроматограмм осуществлялась с помощью программно-аппаратного комплекса «МультиХром-1». Статистическая обработка данных (t-статистика и дискриминантный анализ) реализована программой Statistica. В работе использовались реактивы квалификации не ниже хч.

Результаты и их обсуждение

Хроническая алкогольная интоксикация (ХАИ) вызвала снижение в плазме крови крыс уровней глицина, тирозина, лизина и α-аминобутирата (α-АВА) (табл. 1). Одновременно повышался уровень

Таблица 1. Содержание свободных аминокислот и их производных в плазме крови крыс после внутривенного введения композиции АРУЦ и таурина на фоне хронической алкогольной интоксикации, мкмоль/л

	Контроль	ХАИ	ХАИ + композиция АРУЦ и таурина
Tau	144,0 ± 15,0	146,0 ± 14,3	335,8 ± 37,4*†
urea	639,9 ± 45,9	623,0 ± 68,5	466,8 ± 59,1*
Asp	26,91 ± 1,96	27,86 ± 1,46	24,20 ± 1,45
HPro	46,67 ± 4,72	39,29 ± 7,35	42,16 ± 6,76
Thr	172,2 ± 26,0	121,5 ± 15,8	153,4 ± 26,5
Ser	450,1 ± 19,1	438,1 ± 19,6	515,8 ± 27,5†
Glu	103,38 ± 4,51	116,64 ± 6,71	104,21 ± 2,70
Gln	393,3 ± 22,7	401,9 ± 19,0	396,8 ± 19,5
Pro	300,8 ± 24,7	313,0 ± 23,1	363,1 ± 45,9
Gly	534,3 ± 28,9	469,3 ± 13,6*	574,7 ± 29,8†
Ala	536,0 ± 49,4	478,3 ± 19,5	620,7 ± 58,4†
Str	84,7 ± 10,2	66,52 ± 8,09	73,65 ± 7,52
αABA	48,21 ± 5,40	32,00 ± 3,72*	37,35 ± 6,26
Val	189,7 ± 12,3	164,72 ± 5,41	189,51 ± 8,90†
Cys	23,70 ± 2,79	31,53 ± 3,57	36,12 ± 4,16*
Met	32,22 ± 1,32	32,77 ± 2,19	24,48 ± 1,23*†
Ile	75,81 ± 2,47	68,17 ± 3,41	68,47 ± 4,44
Leu	104,24 ± 6,21	116,10 ± 4,31	270,9 ± 18,4*†
Tyr	58,77 ± 3,48	51,31 ± 1,58*	39,19 ± 4,18*†
Phe	42,27 ± 2,04	46,90 ± 1,92	33,99 ± 2,56*†
EA	37,14 ± 2,72	49,23 ± 2,99*	45,61 ± 5,10
NH ₂	469,5 ± 24,6	478,2 ± 12,0	462,3 ± 20,9
Om	59,91 ± 3,17	56,99 ± 3,89	66,98 ± 2,97
Lys	269,8 ± 33,1	171,2 ± 17,3*	182,4 ± 32,0
His	111,26 ± 3,75	97,30 ± 7,07	96,53 ± 5,04

Условные обозначения: p<0,05 при сравнении с группами: * - контроль; † - ХАИ

этанолamina. Нами не отмечено изменений аминокислотного фонда, характерных для гепатопатии (повышения содержания ароматических аминокислот, снижения уровней АРУЦ), что свидетельствует о том, что в данных экспериментальных условиях хроническая алкогольная интоксикация, вероятно, не приводила к выраженному поражению печени. Не выявлено нами и достоверного снижения аланина – как известно, этанол влияет на глюконеогенез из аланина и его образование из глюкогенных аминокислот [3].

Введение композиции АРУЦ и таурина в некоторой степени нормализовало дисбаланс аминокислотного пула, в том числе снижение уровней глицина, α-АВА и лизина (табл. 1). С другой стороны, введение исследуемой аминокислотной композиции вызвало повышение уровней таурина, лейцина и цистина и понижение концентрации метионина, мочевины и ароматических аминокислот (тирозина и фенилаланина). Повышение концентраций таурина и лейцина по отношению к контролю может объясняться сохранением повышенных уровней эндогенно поступивших аминокислот в кровяном русле через 1 ч после их введения (тот факт, что концентрации валина и изолейцина в этих условиях не изменялись, скорее всего, объясняется тем, что их содержание в препарате было в 4 раза меньше, чем лейцина). В то же время изменения в уровнях других серосодержащих аминокислот (ССА) – метионина и цистина – могут свидетельствовать об усилении деградации ССА в тканях. Об этом же может свидетельствовать относительное (по отношению к ХАИ, но не к контролю) повышение

Таблица 2. Результаты прямой пошаговой процедуры дискриминантного анализа ($F_{\text{выкл/искл}} = 1,9; 2,0$)

	$F_{\text{выкл/искл}}$	p	Лямбда Уилкса	F-value
Leu -(E)	40,2	0,000	0,175	40,2
Ile -(E)	9,61	0,00181	0,0793	20,4
αABA -(E)	6,36	0,0100	0,0429	19,1
Thr -(E)	8,27	0,00425	0,0197	21,4
Pro -(E)	6,09	0,0136	0,0102	23,2
EA -(E)	4,71	0,0309	0,00569	24,5
Asp -(E)	4,50	0,0491	0,000757	28,3
Ser -(E)	8,49	0,0178	0,000125	44,2
Val -(E)	16,8	0,0114	0,000004	138,3

уровня серина. Последнее характерно для ХАИ, но становится наиболее выражено в условиях усиленного катаболизма ССА и может быть обусловлено, в некоторой степени, снижением его утилизации в реакции синтеза цистатинина. Повышение уровня аланина в плазме крови по сравнению с группой, получавшей только этанол, может свидетельствовать об усилении оборота глюкозо-аланинового цикла и активации глюконеогенеза в целом.

Для общей характеристики изменений пула свободных аминокислот в плазме крови при ХАИ и введении исследуемой композиции нами был применен дискриминантный анализ всего массива переменных (уровней аминокислот и их производных). Применение прямой пошаговой процедуры выявило следующие показатели, которые можно считать наиболее значимыми в плане их влияния на сдвиги концентраций (исходя из величины F критерия, при которой они включались в модель): изолейцин, лейцин, валин, серин и треонин (табл. 2). Следует учитывать, что в данной модели имеется два фактора влияния – экзогенный этанол и аминокислоты в составе препарата (АРУЦ и таурин). Можно предположить, что АРУЦ являются как непосредственными эффекторами (действие экзогенно вводимых АРУЦ), так и «посредниками» действия этанола — через влияние последнего на активность трансминаз разветвленных аминокислот в почках и мышцах [3]. Влияние серина также может иметь двойной характер – с одной стороны он тесно связан с метаболизмом серосодержащих аминокислот, на который непосредственное влияние оказывает экзогенно вводимый таурин, с другой, являясь предшественником этаноламина, он участвует в метаболизме этанола. И, наконец, на метаболизм треонина может непосредственное влияние оказывать этанол, продукт окисления которого, ацетальдегид, полностью тормозит треонинальдолазу [3], в связи с чем катаболизм треонина переключается на альтернативный путь, конечным продуктом которого является α-кетомасляная кислота.

Канонический анализ данных позволил выделить две главные компоненты, структура которых приведена в табл. 3. Расположение реализаций на плоскости двух главных компонент приведено на

Таблица 3. Стандартизированные коэффициенты канонических корней

	Корень 1	Корень 2
Leu	-33,8	-3,97
Ile	38,6	2,66
α ABA	27,3	1,34
Thr	34,5	1,10
Pro	-14,6	-1,87
EA	8,85	-0,659
Phe	-33,5	-0,952
Tau	34,5	0,534
Asp	-30,1	-1,35
Met	-25,2	-0,969
Ser	27,2	1,633
Ctr	11,9	0,406
His	-3,58	-0,0351
Val	5,94	1,41
Cum.Prop	0,991	1,000

рисунке 1. Видно, что введение композиции АРУЦ и таурина на фоне ХАИ нормализует первую главную компоненту (на которую приходится более 99% общей дисперсии (табл. 3).

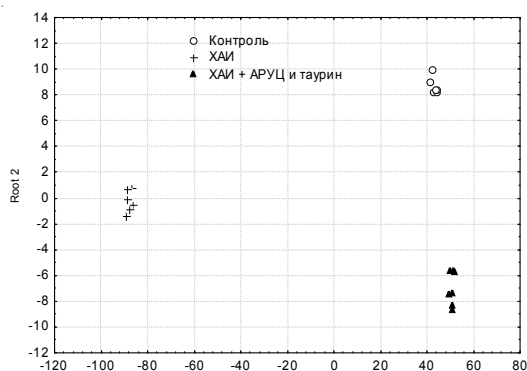


Рис. 1. Отображение экспериментальных групп на плоскость двух главных компонент

Таким образом, введение на фоне хронической алкогольной интоксикации композиции АРУЦ и таурина способно корректировать аминокислотный дисбаланс плазмы крови. В то же время полной нормализации не наблюдается, что объясняется как собственными метаболическими эффектами входящих в состав препарата АРУЦ и таурина (в частности, в отношении метаболизма серосодержащих аминокислот), так и сравнительно небольшим сроком регистрации после последнего введения, когда сохраняются повышенные уровни экзогенно введенных соединений. Можно предположить, что индивидуальный подбор дозировки препарата и периодичности его введения способен оптимизировать наблюдаемый эффект нормализации.

Литература

- Rao G. A., Lankin E. C., Derr R. F. Effects of chronic alcohol ingestion: role of nutritional factors // *Biochem. Arch.*, 1989. — N.3. — P.289-296.
- Takada A. Alcoholic liver disease: Its classification and pathogenesis. Biomed. and Soc. aspects // *Alcohol and alcoholism: Proc. 4th Congr. ISBRA, Kyoto, Amsterdam etc.* — 1988. — P.9-16.
- Островский Ю.М., Островский С.Ю. Аминокислоты в патогенезе, диагностике и лечении алкоголизма. Мн.: Наука и техника, 1995, 280 с.
- Bernal C.A., Vazquez J.A., Adibi S. Leucine metabolism during chronic ethanol consumption // *Metabolism*, 1993. — Vol.42, N.9. — P.1084-1086.
- Dominicus D.A., Todoriki H., Ariizumi M. Effect of alcohol on blood levels of branched-chain ketoacids in male wistar rats // *Alcohol and Alcoholism*, 1991. — Vol.26, N.5/6. — P.597-603.
- Liber C.S. Alcohol and the liver: metabolism of ethanol, metabolic effects and pathogenesis of injury. In: *Acta Medica Scandinavica symposium Series No.1 Stockholm: almquist and Wilksell International*, 1985. — P.11-56.
- Смирнов В.Ю., Дорошенко Е. М., Нефедов Л. И. Эффекты недостаточности таурина в формировании фонда аминокислот и их производных в центральной нервной системе и периферических тканях // *Вести АН Беларуси*, 1997. — N.2. — С.83-92.
- Amino Acids (Chemistry, Biology, Medicine) / Ed. Lubec C., Rosental J.A. — N.Y.: Escom, 1990. — 1196p.
- Blackburn G.L., Grant J.P., Yoring V.R. Amino Acid Metabolism and medical applications. -London: J. WrightInc., 1983. — 520 p.
- Metabolism and Clinical Implications of Branched Chain Amino and Keto Acids / Ed. Walser M., Williamson J.R. — N.Y.: Elsevier, 1981. — 465 p.
- Нефёдов Л.И. Биологическая роль таурина (обзор) // *Весті АН Беларусі* 1992. — №3-4. — С. 99-106.

Resume

EFFECT OF COMPOSITION OF BCAA AND TAURINE ON THE AMINO ACIDS POOL OF RATS BLOOD PLASMA UNDER CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION

Smirnov V. Yu., Razvodovsky Yu. E.,
Doroschenko Ye. M., Naumov A.V., Sheibak V.M.
Grodno State Medical University

Amino acid imbalance plays an important role in pathogenesis of chronic alcohol intoxication. In the present study we have investigated the effect of composition of BCAA and taurine on the amino acids pool of rats' blood plasma. It has been shown that chronic ethanol intoxication leads to decrease in the levels of glycine, tyrosine, lysine and α -aminobutyric acid in the blood plasma of rats. Administration of the tested composition has been found to correct to some extent the amino acid imbalance in the blood plasma.

Поступила 12.10.06