

УДК 612.398.192:616.36-004.1

## ВЛИЯНИЕ ТАУРИНА НА ФОНД СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ ПРИ СИНДРОМЕ ОТМЕНЫ ЭТАНОЛА

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

Гродненский государственный медицинский университет

*Ежедневное внутрижелудочное введение таурина (650 мг/кг) предотвращает развитие аминокислотного дисбаланса при синдроме отмены этанола, в частности, снижение уровней треонина, лизина, цистина, цистатионина и тирозина в плазме крови, снижение уровня фенилаланина и повышение глутаминовой кислоты и гистидина в печени. Следовательно, экзогенно вводимый таурин при отмене этанола нормализует показатели фонда свободных аминокислот в печени и плазме крови.*

**Ключевые слова:** синдром отмены этанола, аминокислоты, таурин, плазма, печень.

*Daily administration of taurine (650 mg/kg, intragastrically) was found to prevent the development of amino acid imbalance, in particular the decrease of threonine, lysine, cystine, cystathionine and tyrosine levels in plasma, the decrease of phenylalanine level and increase of glutamic acid and histidine in the liver. Hence, exogenous taurine in ethanol withdrawal normalizes indices of the free amino acids pool in the liver and blood plasma.*

**Key words:** ethanol withdrawal syndrome, amino acids, taurine, plasma, liver.

Таурин – конечный продукт превращений серу-содержащих аминокислот – является высокоактивным природным соединением, обладающим антиоксидантными, мембраностабилизирующими, адаптогенными свойствами, и относительно незаменим для человека [2]. Результаты экспериментальных и клинических исследований, проведенных в последние годы, позволяют рассматривать это соединение как эффективное средство метаболической коррекции широкого спектра патологических состояний [2, 4, 7]. Таурин является одной из количественно преобладающих в ЦНС аминокислот, играет интегральную роль в процессах осморегуляции, нейропротекции и нейромодуляции [3]. Таурин ингибирует передачу нервных импульсов и, таким образом, является тормозным нейромодулятором [10]. Производное таурина акампросат (Са N-ацетилгомотаурин) снижает потребление алкоголя крысами, увеличивает период ремиссии и применяется в качестве препарата противорецидивной профилактики при алкогольной зависимости [6]. Кроме центральных эффектов, таурин обладает гепатопротекторными свойствами, улучшая экскреторную и обезвреживающую функцию печени [2, 4, 11]. Так, назначение таурина на фоне хронической алкогольной интоксикации снижает уровень ПОЛ, а также полностью предотвращает развитие алкогольного стеатоза [8]. Было также показано, что пероральное назначение таурина на фоне острой алкогольной интоксикации активизирует АлДГ и снижает уровень ацетальдегида в плазме, полностью предотвращая развитие вызванной этанолом гипертензии [7]. В связи с потенциальной возможностью использования таурина в качестве антиалкогольного препарата представляется обоснованным исследование его влияния на формирова-

ние фонда свободных аминокислот при отмене этанола, т.е. возможности применения таурина для коррекции метаболического дисбаланса при алкоголизме, одним из основных проявлений которого является дисбаланс уровней свободных аминокислот и их производных.

### Материалы и методы

Всего в эксперименте использовано 24 (по 6 в каждой группе) половозрелых крыс-самцов линии Wistar массой 180-200 г, содержащихся на стандартном рационе вивария.

Синдром отмены этанола (СОЭ) моделировали на животных после принудительной алкоголизации по Majchrowicz [9]. Срок алкоголизации – 8 сут, отмены этанола – 12 ч. Раствор таурина (6,5%) вводился ежедневно однократно внутрижелудочно в дозе 650 мг/кг массы тела. Контрольные животные получали внутрижелудочно воду в эквивалентных количествах. Одновременно для сравнения эффектов изучаемой композиции на интактном фоне и на фоне алкоголизации использовалась группа животных, пивших воду в течение всего срока эксперимента и получавших внутрижелудочно раствор таурина аналогично группе с алкоголизацией.

Доза 650 мг/кг массы тела крыс выбрана исходя из следующих соображений. Ранее было показано, что при этой дозе наблюдаются метаболические эффекты таурина (например, предотвращение развития судорожного аудиогенного синдрома у всех животных опытной группы). Поэтому представляло интерес воспроизвести биохимические эффекты таурина (в том числе влияние на формирование фонда свободных аминокислот и их производных) при синдроме отмены этанола, исполь-

зую именно эту дозу таурина.

После забоя животных печень быстро извлекали и замораживали в жидком азоте. Кровь отбирали в гепаринизированные пробирки и получали плазму центрифугированием на холоду (2°C) при 2000g 15 мин.

Содержание свободных аминокислот и их производных определяли в хлорнокислых экстрактах плазмы крови и ткани печени методом ионообменной хроматографии [5] на автоматическом хроматографе Т-339М (Чехия). Регистрация и обработка хроматограм осуществлялась с помощью программно-аппаратного комплекса «МультиХром-1» (Россия). Активность трансаминаз и содержание пирувата в экстрактах ткани печени определялись спектрофотометрически [1].

В работе использовались реактивы квалификации не ниже хч. Реагенты для аминокислотного анализа готовились из коммерческих комплектов для определения свободных аминокислот («Lachema», Чехия) на деионизованной воде, которая перед использованием была подвергнута тройной дистилляции.

Статистическая обработка данных (*t*-критерий Стьюдента) реализована программой 3d из пакета BMDP (BMDP Statistical Software).

Эксперимент выполнен на базе лаборатории аминокислот и их производных Института биохимии НАН Беларуси.

### Результаты и обсуждение

Отмена этанола вызвала снижение в плазме крови целого ряда соединений, в том числе треонина, цистина, лизина, серина, АРУЦ (изолейцин, валин, лейцин), гистидина, цистеиновой к-ты, этаноламина, одновременно повысив уровень тирозина (табл. 1). Указанные метаболические изменения могут быть объяснены усилением катаболических процессов в печени.

Введение таурина в дозе 650 мг/кг на интактном фоне вызвало достоверное увеличение уровня таурина в плазме крови и сопутствующее этому снижение серусодержащих аминокислот — цистина и метионина. Отмечено также снижение уровней аспартата, аланина, изолейцина и тирозина (табл. 1).

Внутрижелудочное введение таурина на фоне отмены этанола также приводило к увеличению его уровня в плазме крови. В то же время не наблюдалось снижения уровней аспартата и аланина, отмеченных при введении таурина на интактном фоне. Также обращает на себя внимание нормализация целого ряда показателей, уровень которых изменялся при СОЭ: треонина,

лизина, цистина, цистатионина и тирозина (табл. 1).

В печени СОЭ вызвал снижение таурина, треонина, глутаминовой к-ты, глицина, лейцина, фенилаланина, лизина и повышение уровня гистидина (табл. 2).

Введение таурина в дозе 650 мг/кг вызвало значительный (в 10 раз по отношению к контролю) рост его концентрации в печени (табл. 2). При этом нормализовались уровни глутаминовой кислоты, фенилаланина и гистидина.

Указанные изменения аминокислотного фонда печени и плазмы крови на фоне СОЭ хорошо согласуются с полученными в других экспериментах и в целом отражают метаболическую картину развития поражения печени (снижение уровня АРУЦ и повышение — ароматических аминокислот). Введение таурина на фоне СОЭ оказывало нормализующее действие на концентрацию ароматических аминокислот, но не АРУЦ.

СОЭ приводил к повышению в печени уровня пирувата и активности аспарагиновой трансаминазы (в цитоплазматической фракции, табл. 3). Это частично объясняет снижение уровня аспартата и аланина в плазме крови. Введение таурина предот-

Таблица 1. Концентрация свободных аминокислот и их производных в плазме крови крыс на фоне СОЭ и внутрижелудочного введения таурина в дозе 650 мг/кг, мкмоль/л

	контроль	СОЭ	таурин	таурин на фоне СОЭ
CA	11,336 ± 0,467	9,092 ± 0,832*	11,537 ± 0,260	10,120 ± 0,752
Tau	337,4 ± 39,4	252,2 ± 39,0	1281,3 ± 65,3*	1333 ± 231*†
urea	314,1 ± 17,5	174,9 ± 15,5*	201,9 ± 45,5*	147,8 ± 14,8*
Asp	45,93 ± 5,34	43,04 ± 5,65	28,31 ± 1,60*	45,57 ± 6,18
Thr	305,7 ± 38,4	133,4 ± 10,2*	271,5 ± 42,0	232,7 ± 46,8
Ser	427,3 ± 36,6	297,7 ± 19,7*	413,8 ± 19,1	388,4 ± 24,0†
Asn	57,74 ± 4,63	28,88 ± 4,25*	45,58 ± 3,41	39,65 ± 3,22*
Glu	234,1 ± 20,1	232,8 ± 24,1	213,7 ± 14,1	218,8 ± 11,8
Gln	1250,3 ± 94,3	1224 ± 119	1158,2 ± 81,0	1408,4 ± 50,5
Pro	308,5 ± 14,4	399,5 ± 68,3	112,6 ± 14,4*	243,9 ± 45,3
Gly	431,4 ± 40,0	312,3 ± 33,1	431,9 ± 30,6	381,6 ± 33,2
Ala	789,6 ± 45,8	772 ± 112	483,2 ± 34,7*	739,4 ± 61,0
Ctrl	80,91 ± 8,80	67,44 ± 5,50	70,14 ± 5,35	64,95 ± 9,67
Val	237,4 ± 17,1	172,7 ± 10,9*	196,9 ± 30,4	146,79 ± 9,93*
Cys	70,14 ± 6,60	31,17 ± 3,09*	51,39 ± 3,33*	58,23 ± 5,73†
Met	43,59 ± 4,19	40,61 ± 4,56	26,23 ± 2,89*	47,93 ± 3,18
Ctn	1,311 ± 0,216	2,831 ± 0,0795*	2,373 ± 0,679	1,911 ± 0,481
Ile	85,11 ± 8,65	51,51 ± 3,38*	32,72 ± 7,29*	57,71 ± 2,77*
Leu	142,1 ± 13,2	89,75 ± 8,91*	126,2 ± 25,1	101,44 ± 8,17*
Tyr	113,17 ± 5,38	139,01 ± 9,82*	82,64 ± 3,12*	97,98 ± 5,74†
Phe	54,71 ± 2,14	63,19 ± 4,63	45,83 ± 5,38	51,13 ± 2,42†
β-Ala	11,27 ± 2,01	32,7 ± 15,4	8,98 ± 1,71	7,02 ± 1,51
EA	312,51 ± 9,96	230,23 ± 0,538*	234,6 ± 11,1*	208,96 ± 7,05*†
NH <sub>3</sub>	882,0 ± 69,3	662,9 ± 31,5*	1085 ± 176	843 ± 120
Orn	70,12 ± 6,35	64,9 ± 13,1	53,30 ± 1,77*	75,39 ± 9,31
Lys	258,2 ± 45,9	113,5 ± 20,3*	230,3 ± 22,3	181,0 ± 37,9
His	92,31 ± 2,75	66,72 ± 3,96*	103,46 ± 9,68	73,68 ± 2,71*

Примечание: *p* < 0,05 при сравнении с группами:

\* — контроля;

† — синдрома отмены этанола (СОЭ).

Условные обозначения, используемые в таблицах 1–2: α-AVA — α-аминоадипиновая кислота, β-Ala — β-аланин, CA — цистеиновая кислота, Ctn — цистатионин, Ctrl — цитруллин, EA — этаноламин, Orn — орнитин, PEA — фосфоэтанолламин, Tau — таурин, urea — мочевины; остальные сокращения — стандартные международные условные обозначения для аминокислот по трехбуквенной системе.

**Таблица 2.** Концентрация свободных аминокислот и их производных в печени крыс на фоне СОЭ и внутрижелудочного введения таурина в дозе 650 мг/кг, мкмоль/г

	контроль	СОЭ	таурин + СОЭ
CA	0,2449 ± 0,0716	0,1625 ± 0,0262	0,1466 ± 0,0151
Tau	2,5361 ± 0,0950	1,9396 ± 0,0891*	21,28 ± 3,32*†
PEA	2,352 ± 0,171	2,915 ± 0,375	4,408 ± 0,181*†
urea	0,686 ± 0,184	1,077 ± 0,107	2,116 ± 0,147*†
Asp	6,273 ± 0,379	6,764 ± 0,618	5,191 ± 0,244
Thr	0,8294 ± 0,0979	0,1934 ± 0,0321*	0,1918 ± 0,0322*
Ser	3,019 ± 0,496	2,2695 ± 0,0880	2,036 ± 0,174
Glu	4,856 ± 0,521	6,702 ± 0,267*	5,258 ± 0,269†
Gln	20,65 ± 2,27	24,802 ± 0,944	27,77 ± 1,33
Pro	0,2144 ± 0,0583	0,1223 ± 0,0385	0,11 ± 0,00
Gly	4,3136 ± 0,0786	3,216 ± 0,156*	3,6264 ± 0,0335*
Ala	1,8118 ± 0,0633	2,592 ± 0,434	1,854 ± 0,120
α-ABA	0,0641 ± 0,0114	0,00920 ± 0,00310*	0,0196 ± 0,0114
Val	0,6323 ± 0,0396	0,5296 ± 0,0194	0,5535 ± 0,0667
Cys	0,1614 ± 0,0500	0,0820 ± 0,0223	0,1174 ± 0,0136
Met	0,0524 ± 0,0102	0,04880 ± 0,00350	0,04260 ± 0,00490
Ctn	0,01320 ± 0,00170	0,006000 ± 0,000300*	0,00660 ± 0,00150*
Ile	0,1262 ± 0,0199	0,07950 ± 0,00400	0,0830 ± 0,0114
Leu	0,3295 ± 0,0151	0,1897 ± 0,0136*	0,1682 ± 0,0110*
Tyr	0,1551 ± 0,0353	0,1729 ± 0,0167	0,1862 ± 0,0111
Phe	0,14510 ± 0,00280	0,1010 ± 0,0125*	0,1046 ± 0,0209
β-Ala	0,2518 ± 0,0555	0,2166 ± 0,0128	0,2319 ± 0,0370
EA	0,5699 ± 0,0230	0,5889 ± 0,0197	0,6761 ± 0,0757
NH <sub>3</sub>	10,03 ± 3,57	6,92 ± 1,33	7,95 ± 1,54
Orn	0,812 ± 0,149	0,4630 ± 0,0703	0,3879 ± 0,0274*
Lys	1,1824 ± 0,0743	0,3002 ± 0,0900*	0,5160 ± 0,0723*
His	0,9372 ± 0,0787	1,1870 ± 0,0231*	0,9905 ± 0,0434†

**Таблица 3.** Содержание пировиноградной кислоты и активность аспарагиновой трансаминазы в печени крыс на фоне СОЭ и внутрижелудочного введения таурина в дозе 650 мг/кг

	контроль	таурин, 650 мг/кг	СОЭ	таурин на фоне СОЭ
пируват, мкмоль/г	0,1083 ±	0,1250 ±	0,180 ±	0,204 ±
АСТ	0,0111	0,0072	0,0071*†	0,0312*†
цитоплазматическая, нмоль/мг белка·мин	79,83 ± 4,56	76,67 ± 4,67	102,00 ± 7,65*†	80,7 ± 22,2

Примечание:  $p < 0,05$  при сравнении с группами:

\* — контроля;

† — синдрома отмены этанола (СОЭ).

вращало повышение активности аспарагиновой трансаминазы, хотя концентрация пирувата оставалась повышенной (табл. 3). Можно предположить, что часть наблюдаемых эффектов таурина опосредована влиянием его на реакции трансаминирования.

Таким образом, внутрижелудочное введение таурина на фоне синдрома отмены этанола вызвало значительное повышение его уровня в плазме крови и печени, нормализовав уровни треонина, лизина, цистина, цистатионина и тирозина в плазме крови и глутаминовой кислоты, фенилаланина и гистидина — в печени. Следовательно, экзогенно вво-

димый таурин при отмене этанола нормализует показатели фонда свободных аминокислот в печени и плазме крови.

### Литература

1. Методы биологии развития / ред. Б.Л. Астауров и др. — М.: Наука, 1974 — С.350-351, 418-420.
2. Нефедов Л.И. Биологическая роль таурина. // Вестн АН Беларуси.- 1992.- N. 3-4. - С. 99-106.
3. Раевский К.С., Георгиев В.П. Медиаторные аминокислоты. М., 1986. - С. 240.
4. Разводовский Ю.Е., Дорошенко Е.М., Смирнов В.Ю., Нефедов Л.И. Применение таурина в комплексном лечении алкоголизма. // Актуальные вопросы современной медицины. - Гродно, 2002. - С. 327-330.
5. 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. // Вестн АН Беларуси. - 1977. - N 2. - С. 83-92.
6. Dahchour A., De Witte P. Acamprostate decreases the hypermotility during repeated ethanol withdrawal. // Alcohol. - 1999. - Vol. 18, N. 1. - P. 77-81.
7. Harada H., Kitazaki K., Tsujino T. et al. Oral taurine supplementation prevents the development of ethanol-induced hypertension in rats. // Hypertens. Res. - 2000. - Vol. 23, N. 3. - P. 277-284.
8. Kerai M.D., Waterfield C.J., Kekyong S.H., et al. Reversal of ethanol-induced hepatic steatosis and lipid peroxidation by taurine: a study in rats. // Alcohol Alcohol. - 2000. - Vol. 35, N. 2. - P. 215-219.
9. Majchrowicz E., Hunt W.A. Similarities in some neurological, physiological and neurochemical aspects of the ethanol withdrawal syndrome in humans and experimental animals // Animal Models In Alcohol Research / Eriksson K., Sinclair J.D., Kianmaa K., eds. - N.Y.: Acad.Press, 1980. - P. 419-424.
10. Olive M.F. Interaction between taurine and ethanol in the central nervous system. // Amino Acids. - 2002. Vol. 23, N. 4. - P. 345-357.
11. Wang W.Y., Liaw K.Y. Effect of a taurine supplemented diet on conjugated bile acids in biliary surgical patients. // J. Parenter. Enteral Nutr. - 1991. - Vol. 15, N. 3. - P. 294-297.

### Resume

#### INFLUENCE OF TAURINE ON THE POOL OF FREE AMINO ACIDS DURING ETHANOL WITHDRAWAL SYNDROME

Smirnov V.Yu., Razvodovsky Yu.E.,  
Doroshenko Ye.M.

State Medical University, Grodno

Ethanol withdrawal after forced alcoholization of rats according to Majchrowicz led to the development of an imbalance in the pool of free amino acids in both liver and blood plasma. Taurine (650 mg/kg, daily, intragastrically) administered to rats during forced alcoholization prevents the development of amino acid imbalance, in particular the decrease of plasma levels of threonine, lysine, cystine, cystathionine and tyrosine as well as liver concentration of phenylalanine and the increase of glutamic acid and histidine in the liver.