

УДК 611.018.81;571.8-615.015.6

ВЛИЯНИЕ АМИНОКИСЛОТНЫХ КОМПОЗИЦИЙ НА ФОНД ЦЕНТРАЛЬНЫХ НЕЙРОАКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПРИ СИНДРОМЕ ОТМЕНЫ ЭТАНОЛА

Ю.Е. Разводовский

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Исследовано влияние внутрижелудочного введения композиций аминокислот I: (Leu:Ile:Val:Tau 1:0,25:0,25:0,5) и II: (Leu:Ile:Val:Tau:Trp 1:0,25:0,25:0,5:0,4) на фонд центральных нейроактивных соединений при синдроме отмены этанола (СОЭ) после форсированной алкогольной интоксикации по Majchrowicz. Основными эффектами СОЭ являются снижение уровней катехоламинов и таурина в гипоталамусе, а также снижение серотонинергической активности в коре, стриатуме и среднем мозге преимущественно за счет снижения доступности предшественника нейромедиатора. Введение композиции I наряду с нормализацией уровня некоторых нейроактивных соединений сопровождалось дополнительным снижением уровня триптофана во всех исследованных отделах мозга. Введение композиции II привело к значительному повышению уровня триптофана во всех исследованных отделах мозга, а также к повышению серотонинергической активности в коре и среднем мозге.

Ключевые слова: аминокислоты, синдром отмены этанола, головной мозг.

The influence of intragastrical injection of amino acids composition I: (Leu:Ile:Val:Tau 1:0,25:0,25:0,5) and II: (Leu:Ile:Val:Tau:Trp 1:0,25:0,25:0,5:0,4) on the pool of central neuroactive compounds in alcohol withdrawal syndrome (AWS) after forced alcohol intoxication according to Majchrowicz has been investigated. The main effects of AWS were the decrease in the level of catecholamines and taurine in the hypothalamus and the decrease of serotonergic activity due to the decrease of precursor availability in the cortex, striatum and midbrain. Injection of composition I was accompanied by an additional decrease in the level of tryptophan in the brain regions. Injection of composition II resulted in the increase in tryptophan level in all the investigated brain regions and the increase in serotonergic activity in the brain cortex and midbrain.

Key words: amino acids, alcohol withdrawal syndrome, brain.

Злоупотребление алкоголем является острой медико-социальной проблемой, которая тяжелым бременем моральных и материальных проблем ложится на плечи государства. Хроническая алкогольная интоксикация сопровождается выраженными метаболическими нарушениями, которые становятся причиной поражения практически всех органов и систем [8, 14]. Несмотря на интенсивное изучение патогенетических аспектов алкоголизма, до настоящего времени не разработан комплексный терапевтический подход, учитывающий особенности сопутствующего хронической алкогольной интоксикации и синдрому отмены этанола (СОЭ) метаболического дисбаланса.

Изучение фонда свободных аминокислот плазмы крови больных алкоголизмом, поступивших на лечение в состоянии алкогольного абстинентного синдрома, показало, что даже после проведения полного курса стандартной терапии остаются стойкие нарушения аминокислотного обмена [6, 8]. Аминокислотный дисбаланс, сопутствующий хронической алкогольной интоксикации, обусловлен недостаточным поступлением с пищей, а также ухудшением всасывания незаменимых аминокислот с одной стороны, и нарушением функции печени – с другой [8]. Дисбаланс в фонде аминокислот играет важную роль в патогенезе нейрохимических нарушений, которыми сопровождается хроническая алкогольная интоксикация и СОЭ [17]. Сдвиги в формировании пула биогенных аминов и нейротрансмиттерных аминокислот затрагивают все звенья: доступность предшественника, их транспорт в мозг, а также синаптический выброс и деградацию [18]. В этой связи коррекция дисбаланса в фонде центральных нейроактивных соединений должна являться облигатным компонентом метаболической терапии алкогольной зависимости.

Большинство аминокислот при введении их в организм в более высоких дозах, чем они поступают с пищей, вызывают специфические фармакологические эффекты

[8, 14]. Поскольку аминокислоты являются биологически активными соединениями природного происхождения, созданные на их основе препараты выгодно отличаются отсутствием побочных эффектов. Конечный продукт превращений серосодержащих аминокислот таурин является высокоактивным природным соединением, обладающим антиоксидантными, мембраностабилизирующими и адаптогенными свойствами [7]. Результаты экспериментальных и клинических исследований, проведенных в последние годы, позволяют рассматривать это соединение как эффективное средство метаболической коррекции широкого спектра патологических состояний. В частности, в экспериментальной модели алкоголизма, по Majchrowicz, было показано, что внутрижелудочное введение таурина предотвращает развитие аминокислотного дисбаланса в плазме крови и печени [1, 13]. Комплексное клинко-биохимическое исследование больных алкогольной зависимостью, поступивших в клинику в состоянии алкогольного абстинентного синдрома, показало, что у пациентов, получавших в дополнение к стандартной терапии таурин, уже к 7 суткам достоверно снижалась активность АЛТ и ГГТП, а также концентрация общего билирубина в плазме крови. В то же время, в контрольной группе активность ферментов снизилась только к 14 суткам лечения, а содержание общего билирубина к этому сроку оставалось повышенным [9]. В эксперименте было продемонстрировано, что внутрижелудочное введение таурина в дозе 650 мг/кг за час до декапитации на фоне СОЭ корригирует нарушения в функционировании серотонинергической и дофаминергической систем головного мозга, а также повышает отношение концентрации тормозных аминокислот-нейромедиаторов к возбуждающим [3, 12].

Поскольку незаменимая аминокислота L-триптофан является предшественником серотонина, то ее дефицит ассоциируется со снижением центральной серотонинергической активности. В частности, было показано, что

диета с низким содержанием триптофана приводит к значительному снижению уровня серотонина в мозге, вызывает рецидив депрессии у женщин с депрессивным эпизодом в анамнезе, снижает настроение у здоровых мужчин [16]. Предполагается, что снижение центральной серотонинергической активности при хронической алкогольной интоксикации и СОЭ может быть опосредовано снижением доступности триптофана мозгу [21]. В экспериментальном исследовании было продемонстрировано, что внутрижелудочное введение L-триптофана на фоне СОЭ в дозах 50 и 100 мг/кг за час до декапитации купирует нарушения функционирования серотонинергической системы [2, 11, 20]. Кроме того, курсовое введение L-триптофана в дозе 100 мг/кг на фоне хронической алкогольной интоксикации способно частично корригировать аминокислотный дисбаланс в плазме крови и печени [2]. Было также установлено, что внутримышечное введение L-триптофана уменьшает продолжительность бокового положения крыс на 35%, а продолжительность этанол-индуцированного сна на 26% [10]. В этой связи представляется обоснованным включение триптофана в состав аминокислотной композиции, предназначенной для коррекции метаболических нарушений, сопутствующих хронической алкогольной интоксикации и СОЭ.

Терапевтическое действие аминокислот с разветвленной углеводородной цепью (АРУЦ) – L-изолейцина, L-валина и L-лейцина при хронических заболеваниях печени и осложняющей их печеночной энцефалопатии основано на незаменимости АРУЦ для организма человека и органоспецифичности метаболических превращений [8]. Показано, что назначение аминокислот, адаптированных к требованиям, предъявляемым для больных со здоровой печенью, может провоцировать негативные изменения обмена аминокислот, которые ведут к развитию печеночной энцефалопатии у лиц с изначально имеющейся печеночной недостаточностью [14]. Поэтому для парентерального введения таким больным разработаны специальные смеси, содержащие повышенные количества АРУЦ (более 50%). Обогащенные АРУЦ растворы аминокислот вводят больным с нарушением функции печени с целью коррекции аминокислотного дисбаланса и связанных с ним нарушений деятельности ЦНС [6, 8, 14].

Исходя из вышеизложенного, актуальной задачей представляется разработка аминокислот на основе АРУЦ, таурина и триптофана, предназначенных для метаболической терапии сочетанного поражения печени и мозга алкогольной этиологии. Целью настоящей работы было исследование влияния аминокислотных композиций, состоящих из АРУЦ, таурина и триптофана на фонд центральных нейроактивных соединений при синдроме отмены этанола.

Материалы и методы

Эксперимент проводили на 24 белых беспородных крысах-самцах (по 6 животных в каждой группе) массой 160–200 г, содержащихся на стандартном рационе вивария. СОЭ моделировали после принудительной алкоголизации по Majchrowicz [19]. Раствор этанола (25 %) вводили внутрижелудочно в дозе 20 мл/кг на протяжении 7 сут с интервалом 12 ч. Водный раствор смеси, состоящий из лейцина, валина, изолейцина и таурина в соотношении 1 : 0,25 : 0,25 : 0,5 (5 г/л) (композиция I), вводили внутрижелудочно в объеме 20 мл/кг через 30 мин после каждого введения этанола на протяжении всего периода алкоголизации. Аналогичным образом вводили компо-

зицию лейцина, валина, изолейцина, таурина и триптофана в соотношении 1 : 0,25 : 0,25 : 0,5 : 0,4 (30 г/л) (композиция II). Суточная доза препаратов составляла 500 и 600 мг/кг, соответственно, этанола – 7 г/кг массы тела животных. Группа интактного контроля вместо растворов этанола и препаратов получала изотонический раствор в эквивалентных количествах. Группа сравнения, на которой моделировали только СОЭ, вместо исследуемых композиций получала изотонический раствор в эквивалентных количествах. Срок отмены этанола – 12 ч, последнее введение препаратов осуществляли за 1 ч до декапитации животных. Для оценки влияния этеральной введения аминокислотных композиций на показатели, характеризующие основные нейротрансмиттерные системы головного мозга, было исследовано содержание следующих соединений: серотонина (5-НТ), триптофана (Трп), 5-окситриптофана (5-НТР), 5-оксииндолилуксусной кислоты (5-НИАА); дофамина (DA), тирозина (Тур), диоксифенилуксусной кислоты (DOPAC), норадреналина (NE), гомованилиновой кислоты (HVA), 3-метокситирамин (3-MT), гамма-аминомасляной кислоты (GABA), аспартата (Asp), глутамата (Glu), глицина (Gly), таурина (Tau) в различных отделах головного мозга (гипоталамус, кора, средний мозг, стриатум). Определение нейроактивных аминокислот и биогенных аминов проводили в хлорнокислых экстрактах отделов головного мозга. Отделы мозга гомогенизировали в соотношении 1 : 10 в 0,2 М HClO₄, содержащей mM гомотаурина и 1 мкМ ванилиновой кислоты (внутренние стандарты), 20 мг-л ЭДТА и 50 мг/л метабисульфита натрия, затем центрифугировали на холоду при 20000 g 15 мин., после чего супернатант немедленно отделяли от осадка. Для определения биогенных аминов, их предшественников и метаболитов использовался метод ион-парной ВЭЖХ: колонка Сепарон SGX C₁₈, 5 мкм, 3x150 мм с предколонкой 3x150 мм; подвижная фаза: 0,1 М KН₂РO₄, 17 мМ СН₃СООН, рН 3,55, гептилсульфонат натрия 200 мг/л, октилсульфонат натрия 200 мг/л, ЭДТА 0,1 мМ, с добавлением 11,5 об.% метанола. Скорость потока 0,5 мл/мин, температура колонки 30°C [5]. Детектирование электрохимическое, потенциал рабочего электрода 0,78 В, постоянная времени 1 с. Свободные аминокислоты разделяли методом обращенно-фазной хроматографии на колонке 3x150 мм, заполненной сорбентом Диасорб-130 С₁₆Т (8 мм) (Элско, Россия) с изократическим элюированием (127 мМ Na⁺ – ацетатный буфер рН 5,9: ацетонитрил: тетрагидрофуран, 85 : 3 : 12) при скорости потока 0,8 мл/мин, температуре 30°C после предколонной дериватизации с о-фталевым альдегидом и 2-меркаптоэтанолом и флюориметрическим детектированием (338/425нм). Воспроизводимость метода 1,5%, максимальная чувствительность 5·10⁻¹² М. Все определения проводили с помощью хроматографической системы Agilent 1100, прием и обработку данных – с помощью программы Agilent ChemStation A 10.1. Статистическую обработку данных (t-критерий Стьюдента для независимых выборок, корреляционный анализ, дискриминантный анализ), проводили с помощью программного пакета Statistica. Использование дискриминантного анализа обусловлено тем, что данный метод позволяет снижать размерность многомерных статистических данных, а также предоставляет возможность наглядно представить эффекты различных факторов (в данном случае композиции аминокислот) на массив взаимосвязанных показателей. Результаты дискриминантного анализа получены с использованием пошаговой процедуры, граничные значения F-констант Фишера для включения – 2,0; для исключения – 1,9.

Результаты и обсуждение

В гипоталамусе СОЭ сопровождался достоверным снижением уровня VMA Asn и Trp по отношению к контролю (таблица 1). Кроме того, отмечалась тенденция к снижению уровня E, DA и Tau, а также тенденция к росту уровня HVA. Снижение уровня VMA и тенденция к снижению уровня E может свидетельствовать об угнетении активности норадренергической системы. Тенденция к снижению уровня DA может быть обусловлена снижением при СОЭ активности скорости лимитирующего фермента декарбоксилазы ароматических аминокислот [18]. С другой стороны, тенденция к росту уровня HVA позволяет предположить, что при СОЭ в гипоталамусе отмечается усиление деградации медиатора в дофаминовой системе. Тенденция к снижению уровня тормозного медиатора таурина согласуется с представлением об угнетении

процессов торможения в головном мозге при СОЭ [17]. Согласно результатам корреляционного анализа, имевшая место в контроле отрицательная корреляция DA/VMA ($r=-0,88$; $p<0,02$) при СОЭ сменилась положительной ($r=0,64$; $p<0,02$). Эти данные могут указывать на изменения характера функциональных взаимоотношений между дофаминовой и норадреналиновой нейромедиаторными системами при СОЭ. Кроме того, имевшая место в контроле отрицательная корреляция 5-Н1АА/5-НТР ($r=-0,81$; $p<0,05$) исчезла и появилась положительная связь 5-НТ/5-Н1АА НТР ($r=0,93$; $p<0,000$), что говорит о влиянии СОЭ на процессы синтеза и деградации в серотонинергической системе. Введение композиции I на фоне СОЭ сопровождалось достоверным повышением уровней DOPAC, 5-Н1АА, Asp, Glu, Asn, PEA и Tau, а также снижением уровней Trp и Tyr. В целом, наряду с эффектом нормализации уровня ряда показателей (VMA, Asn, Tau), введение композиции I привело к существенным сдвигам в фонде центральных нейроактивных соединений. Снижение уровня триптофана, вероятно, обусловлено снижением его доступности мозгу, поскольку в данной экспериментальной ситуации в плазме крови растет уровень лейцина и валина [4]. Известно, что АРУЦ и ароматические аминокислоты конкурируют за общие транспортные системы [8]. Введение композиции II привело к достоверному росту уровней VMA, Trp, Asp, Glu, Asn, His, Arg, Tau, а также к снижению уровней Tyr, NE, HVA. В сравнительном аспекте направленность сдвигов в фонде центральных нейроактивных соединений при введении композиции II аналогична эффектам композиции I. Существенным отличием является значительный рост уровня триптофана при введении композиции II, что, очевидно, обусловлено ростом его уровня в плазме за счет экзогенного поступления в составе аминокислотной композиции и, как следствие, улучшение его проникновения через гематоэнцефалический барьер из-за высокого градиента концентрации. Влияние исследуемых ком-

Таблица 1 – Содержание биогенных аминов, их предшественников и метаболитов, а также нейроактивных аминокислот в гипоталамусе при СОЭ, а также после введения на его фоне композиций аминокислот

	Контроль	СОЭ	Композиция I	Композиция II
VMA	0,215 ± 0,016	0,160 ± 0,0174*	0,312 ± 0,076	0,237 ± 0,019†
Tyr	42,1 ± 3,15	42,7 ± 2,17	28,6 ± 1,20*†	21,6 ± 2,08*†‡
NE	4,31 ± 0,381	5,36 ± 0,306	6,93 ± 1,07	4,34 ± 0,339†‡
E	0,181 ± 0,030	0,143 ± 0,026	0,154 ± 0,025	0,128 ± 0,022
DOPAC	0,451 ± 0,086	0,409 ± 0,044	0,570 ± 0,043†	0,411 ± 0,086
DA	1,860 ± 0,63	1,210 ± 0,097	1,375 ± 0,135	1,119 ± 0,075
5-Н1АА	0,174 ± 0,039	0,175 ± 0,018	0,226 ± 0,0231†	0,189 ± 0,019
Trp	7,82 ± 0,470	6,81 ± 0,366	4,96 ± 0,612*†	9,85 ± 0,717*†‡
HVA	0,979 ± 0,133	1,370 ± 0,128	0,980 ± 0,242	0,819 ± 0,150†
Asp	1239,6 ± 56,7	1128,6 ± 27,4	1443,1 ± 95,0†	1366,1 ± 50,0†
Glu	8420,0 ± 275,9	8003,6 ± 168,1	9528,6 ± 656,0†	9035,1 ± 197,4†
Asn	178,2 ± 2,97	160,3 ± 4,71*	188,0 ± 8,38†	200,4 ± 12,1†
His	72,1 ± 2,89	77,0 ± 2,87	64,77 ± 6,93	46,3 ± 3,09*†‡
Gly	899,97 ± 33,05	862,7 ± 14,6	960,2 ± 53,6	835,2 ± 18,3‡
Thr	506,4 ± 30,1	369,2 ± 13,5*	376,6 ± 29,9*	356,2 ± 25,96*
PEA	1386,8 ± 34,2	1451,3 ± 37,8	1723,7 ± 108,0*†	1541,2 ± 44,8*
Arg	89,9 ± 4,80	90,3 ± 2,55	103,1 ± 7,32	79,3 ± 2,58†‡
Tau	2335,1 ± 201,6	1960,8 ± 47,5	2359,0 ± 172,0†	2128,3 ± 62,2†

$p < 0,05$ по отношению: * — к контролю; † — к СОЭ; ‡ — к СОЭ + Тавамин

позиций на фонд биогенных аминов и нейроактивных аминокислот в гипоталамусе можно оценить с помощью дискриминантного анализа. По значению показателя лямбда Уилкса (0,001) можно судить о хорошей дискриминации, а на основании классификационной матрицы можно сделать вывод о 100% корректности обучающих выборок для всех групп. Наиболее значимыми соединениями, согласно значению критерия Фишера (вносящими наибольший вклад в общую дисперсию), были уровни следующих соединений: Tyr ($F = 21,9$), Trp ($F = 23,3$), Thr ($F = 5,0$), Arg ($F = 3,4$), Asp ($F = 3,8$).

В коре лобной доли большей полушарий СОЭ сопровождался достоверным снижением уровней Trp, 5-НТР, Thr и Tau (таблица 2). Снижение уровня 5-НТР может свидетельствовать о снижении синтеза нейромедиатора в серотонинергической системе при СОЭ вследствие снижения доступности предшественника мозгу, что согласуется с литературными данными [17]. Введение композиции I на фоне СОЭ привело к достоверному снижению уровней VMA, Tyr, МНРГ, Trp, His. Наиболее примечательным эффектом композиции I в коре так же, как и в гипоталамусе, было снижение уровня Trp. Введение композиции II привело к достоверному снижению уровней VMA и Tyr, а также к повышению уровней Trp (в 2,1 раза), 5-НТ, HVA, His. Повышение уровня 5-НТ может

Таблица 2 – Содержание биогенных аминов, их предшественников и метаболитов, а также нейроактивных аминокислот в коре при СОЭ, а также после введения на его фоне композиций аминокислот

	Контроль	СОЭ	Композиция I	Композиция II
VMA	0,42 ± 0,039	0,37 ± 0,016	0,30 ± 0,028*†	0,26 ± 0,034*†
Tyr	50,38 ± 5,309	45,87 ± 3,769	25,99 ± 1,338*†	26,63 ± 1,320*†
MHPG	0,15 ± 0,023	0,08 ± 0,023	0,03 ± 0,001*†	0,04 ± 0,007*‡
5-НТР	0,17 ± 0,040	0,07 ± 0,011*	0,05 ± 0,004*	0,09 ± 0,010*‡
Trp	8,78 ± 1,090	4,98 ± 0,474*	3,63 ± 0,285*†	10,40 ± 0,689†‡
HVA	1,13 ± 0,499	0,50 ± 0,109	0,76 ± 0,283	1,62 ± 0,153†‡
5-НТ	0,60 ± 0,025	0,55 ± 0,034	0,58 ± 0,019	0,65 ± 0,025†
Glu	12825,92 ± 336,909	12124,03 ± 364,867	11870,47 ± 242,306*	12380,83 ± 374,569
Asn	167,85 ± 7,281	150,03 ± 6,428	140,87 ± 5,062*	134,82 ± 6,773*
Ser	858,51 ± 18,474	796,41 ± 26,216	732,87 ± 24,188*	732,20 ± 27,214*
His	75,92 ± 3,343	80,05 ± 3,713	52,05 ± 1,011*†	64,37 ± 3,751*†‡
Thr	688,18 ± 33,407	575,17 ± 30,318*	528,19 ± 28,922*	509,77 ± 32,337*
βAla	22,77 ± 1,237	25,43 ± 0,760	27,27 ± 0,890*	24,83 ± 1,211
Tau	5724,96 ± 118,712	4968,30 ± 190,005*	5173,76 ± 102,099*	5176,30 ± 364,493

свидетельствовать об ускорении синтеза медиатора за счет повышения доступности предшественника. Исходя из классификационной матрицы дискриминантного анализа, можно сделать вывод о 100% корректности обучающих выборок для всех групп, а по значению показателя Лямбда Уилкса (0,000005) можно судить о хорошей дискриминации. Наиболее значимыми соединениями, согласно значению критерия Фишера, были уровни следующих соединений: Trp (F = 23,6), Tyr (F = 24,6), bAla (F = 22,4), His (F = 19,5), Tau (F = 18,3), NE (F = 17), DOPA (F = 16), GABA (F = 15,8), DOPAC (F = 15,3). График проекций отдельных реализаций на плоскость двух главных компонент (корней) показывает, что влияние обеих композиций на фонд исследованных соединений носит нормализующий характер, причем для композиции II эффект нормализации более выражен (рисунок 1).

В стриатуме основным эффектом СОЭ было снижение уровня Trp (таблица 3). Введение композиции I сопровождалось достоверным ростом уровня VMA, по сравнению с СОЭ, а также к росту уровней DA и DOPAC, по сравнению с контролем. Введение композиции II привело к достоверному повышению уровней VMA, Trp (в 2 раза), HVA, а также к снижению уровней 5-НТР, Gln, Thr. Классификационная матрица дискриминантного анализа говорит о 100% корректности обучающих выборок для всех групп, а по значению показателя лямбда Уилкса (0,00009) можно судить о хорошей дискриминации. Наиболее значимыми соединениями, согласно значению критерия Фишера, были уровни следующих соединений: HVA (F = 31,2), Trp (F = 23,6), 5-НТР (F = 13,7), DOPAC (F = 15,3).

В среднем мозге СОЭ сопровождался достоверным снижением уровней VMA, Trp, HVA, His, Gly, Thr, а также повышением уровня PEA (таблица 4). Введение композиции I приводило к повышению, по сравнению с СОЭ, уровней VMA, MHPG, DA, а также снижению уровней Tyr, Trp, HVA. Повышение уровня DA и снижение уровня HVA может свидетельствовать о снижении скорости синаптического выброса и деградации медиатора в дофаминергической системе. Введение композиции II привело к достоверному повышению, по отношению к СОЭ, уровней VMA, 5-НТР, Trp, bAla, а также к снижению уровня Tyr, Asp, Ser, His, Thr, PEA. Повышение уровня Trp и 5-НТР, а также существование положительной корреляционной связи Trp/5-НИАА (r=0,85; p<0,02) и 5-НТР/5-НИАА (r=0,80; p<0,03) говорит об ускорении оборота медиатора в серотонинергической системе за счет ускорения как синтеза, так и синаптической деградации. По значению показателя лямбда Уилкса (0,00003) можно судить о хорошей дискриминации, а на основании классификационной матрицы можно сделать вывод о 100% корректности обучающих выборок для всех групп. Наиболее значимыми соединениями, согласно значению критерия Фишера, были уровни следующих соединений: His (F = 26,8), Trp (F = 24,2), 5-НИАА (F = 19,7), Tyr (F = 17),

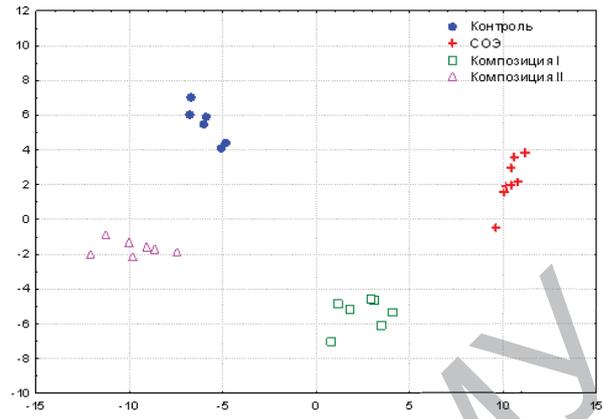


Рисунок 1 – Расположение реализаций и групп на плоскости двух главных компонент при дискриминантном анализе: кора

Asn (F = 15,5). График проекций отдельных реализаций на плоскость двух главных компонент показывает, что влияние композиции II на фонд исследованных соединений носит нормализующий характер по первому корню, объясняющему 73% дисперсии (рис. 2).

Результаты настоящего исследования указывают на то, что одним из наиболее отчетливых эффектов СОЭ на фонд нейроработивных аминокислот в головном мозге является снижение уровня триптофана. Уровень триптофана в головном мозге является ключевой детерминантой скорости синтеза нейромедиатора в серотонинерги-

Таблица 3 – Содержание биогенных аминов, их предшественников и метаболитов, а также нейроработивных аминокислот в стриатуме при СОЭ, а также после введения на его фоне композиций аминокислот

	Контроль	СОЭ	Композиция I	Композиция II
VMA	0,18 ± 0,012	0,17 ± 0,014	0,32 ± 0,035*†	0,290 ± 0,021*†
5-НТР	0,22 ± 0,034	0,20 ± 0,023	0,22 ± 0,042	0,102 ± 0,016*†‡
DOPAC	1,15 ± 0,258	1,81 ± 0,323	1,89 ± 0,171*	1,447 ± 0,301
DA	21,32 ± 2,614	30,79 ± 4,066	35,37 ± 4,322*	22,595 ± 2,919‡
5-НИАА	0,17 ± 0,035	0,12 ± 0,019	0,15 ± 0,026	0,200 ± 0,019†
Trp	10,01 ± 0,757	7,17 ± 0,753*	6,12 ± 0,408*	14,259 ± 0,974*†‡
HVA	1,80 ± 0,112	1,23 ± 0,233	1,54 ± 0,351	4,538 ± 0,282*†‡
Gln	5841,74 ± 404,323	5855,45 ± 296,963	5617,40 ± 177,740	4643,8 ± 305,6*†‡
Thr	673,52 ± 49,530	593,31 ± 28,067	581,68 ± 38,623	427,383 ± 37,789*†‡
Arg	110,14 ± 5,301	97,04 ± 6,148	107,18 ± 5,013	90,183 ± 4,049*‡
Tau	6767,16 ± 645,173	7018,75 ± 308,980	7916,73 ± 453,337	5948,457 ± 732,593‡

Таблица 4 – Содержание биогенных аминов, их предшественников и метаболитов, а также нейроработивных аминокислот в среднем мозге при СОЭ, а также после введения на его фоне композиций аминокислот

	Контроль	СОЭ	Композиция I	Композиция II
VMA	0,228 ± 0,021	0,108 ± 0,007*	0,219 ± 0,031†	0,184 ± 0,008†
Tyr	33,800 ± 2,046	34,019 ± 1,884	24,409 ± 1,041*†	19,284 ± 1,248*†‡
MHPG	0,023 ± 0,002	0,025 ± 0,004	0,050 ± 0,008*†	0,048 ± 0,010
5-НТР	0,089 ± 0,006	0,066 ± 0,008	0,052 ± 0,006*	0,090 ± 0,007*†‡
DA	0,858 ± 0,079	0,861 ± 0,063	1,251 ± 0,055*†	1,009 ± 0,049‡
5-НИАА	0,198 ± 0,023	0,165 ± 0,016	0,165 ± 0,017	0,178 ± 0,023
Trp	7,958 ± 0,413	5,909 ± 0,367*	4,090 ± 0,258*†	9,003 ± 0,654*†‡
HVA	1,155 ± 0,053	0,737 ± 0,066*	0,452 ± 0,096*†	0,758 ± 0,086*‡
Asp	1377,609 ± 31,239	1409,800 ± 35,309	1382,566 ± 41,455	1273,513 ± 29,213*†‡
Glu	7143,797 ± 255,025	7590,788 ± 157,367	8340,431 ± 678,196	6785,2 ± 181,2†‡
Asn	107,503 ± 3,223	115,986 ± 2,530	125,424 ± 4,743*	106,363 ± 4,662‡
Ser	345,489 ± 8,545	348,851 ± 13,868	397,489 ± 47,424	289,965 ± 14,246*†
His	62,757 ± 1,817	51,183 ± 2,671*	25,844 ± 4,835*†	17,902 ± 0,599*†
Gly	1356,381 ± 30,840	1283,480 ± 16,154*	1186,603 ± 81,175	1378,324 ± 270,496
Thr	468,814 ± 13,197	382,879 ± 21,174*	348,717 ± 16,896*	264,604 ± 23,821†‡
PEA	894,068 ± 23,347	979,309 ± 27,736*	993,060 ± 62,241	849,504 ± 45,400†
βAla	60,765 ± 2,143	55,681 ± 1,336	58,761 ± 5,304	75,837 ± 3,871*†‡
Tau	1899,602 ± 20,435	1752,671 ± 71,341	2369,661 ± 334,615	1665,243 ± 79,084*†

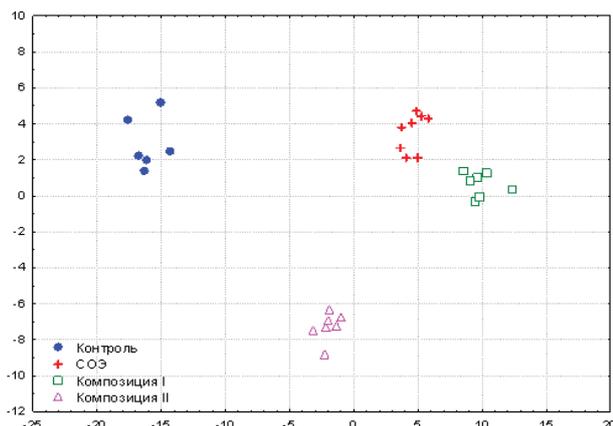


Рисунок 2 – Расположение реализаций и групп на плоскости двух главных компонент при дискриминантном анализе: средний мозг

ческой системе, поскольку при его снижении уменьшается насыщение субстратом скорость-лимитирующего фермента этого синтеза триптофан гидроксилазы [15]. Доступность триптофана мозгу определяется тремя основными факторами: активностью печеночной триптофан пирролазы, уровнем связывания триптофана белками плазмы, а также степенью конкуренции триптофана с другими аминокислотами (Val, Leu, Ile, Phe, Tyr) за общую систему транспорта в головной мозг [21]. Снижение доступности триптофана при СОЭ может быть обусловлено снижением его уровня в плазме из-за повышения активности печеночной триптофан пирролазы, индуцированной повышением уровня кортизола [15]. Введение композиции I приводило к еще большему, по сравнению с СОЭ, снижению доступности триптофана, очевидно, из-за его конкуренции с АРУЦ за общие системы транспорта в мозг. В этой связи с целью увеличения доступности предшественника серотонина в головном мозге при СОЭ представляется целесообразным включение триптофана в аминокислотную композицию, состоящую из АРУЦ и таурина.

Таким образом, основными эффектами СОЭ являются снижение уровней катехоламинов и таурина в гипоталамусе, а также снижение серотонинергической активности в коре, стриатуме и среднем мозге преимущественно за счет снижения доступности предшественника нейромедиатора. Введение композиции I наряду с нормализацией уровня некоторых нейроактивных соединений сопровождалось дополнительным снижением уровня триптофана во всех исследованных отделах мозга. Введение композиции II привело к значительному повышению уровня триптофана во всех исследованных отделах мозга, а также к повышению серотонинергической активности в коре и среднем мозге. Актуальной задачей дальнейших исследований является всестороннее изучение обоснованности включения триптофана в состав аминокислот, предназначенных для купирования алкогольного абстинентного синдрома.

Литература

1. Влияние аминокислот с разветвленной углеводородной цепью, таурина и триптофана на содержание свободных аминокислот в плазме крови и печени крыс при синдроме отмены этанола / Ю.Е. Разводовский [и др.] // Вести национальной Академии Наук Беларуси. – 2008. – №2. – С. 66-71.
2. Влияние смеси аминокислот с разветвленной углеводородной цепью, таурина и триптофана на структуру печени и фонд свободных аминокислот у крыс при субхронической алкогольной

интоксикации и синдроме отмены этанола / Ю.Е. Разводовский [и др.] // Новости науки и техники. Сер. Мед. Вып. Алкогольная болезнь / ВИНТИ. – 2001. – №12. – С. 4-10.

3. Влияние триптофана и таурина на активность центральных нейротрансмиттерных систем при синдроме отмены этанола / Ю.Е. Разводовский [и др.] // Материалы научно-практической конференции, посвященной 40-летию ГрГМУ. Гродно, 1998. – С. 49-50.
4. Влияние триптофана и таурина на формирование фонда свободных аминокислот в плазме крови при синдроме отмены этанола / Ю.Е. Разводовский [и др.] // Материалы научно-практической конференции, посвященной 40-летию ГрГМУ. Гродно, 1998. – С. 50-51.
5. Дорошенко, Е.М. Авторефер. дис. канд. биол. наук. Минск, 1994.
6. Козловский, А.В. Нарушения обмена аминокислот при алкоголизме / А.В. Козловский, Ю.Е. Разводовский, С.Ю. Островский // Материалы научно-практической конференции, посвященной 40-летию ГрГМУ. – Гродно, 1998. – С. 37.
7. Нефедов, Л.И. Биологическая роль таурина / Л.И. Нефедов // Вести АН Беларуси. – 1992. – №3-4. – С. 99-106.
8. Островский, Ю.М. Аминокислоты в патогенезе, диагностике и лечении алкоголизма / Ю.М. Островский, С.Ю. Островский. Минск. Наука и техника, 1995. – С. 278.
9. Применение таурина в комплексном лечении алкоголизма / Ю.Е. Разводовский [и др.] // Актуальные вопросы современной медицины. – Гродно, 2002. – С. 327-330.
10. Разводовский, Ю.Е. Влияние L-триптофана на продолжительность этанол-индуцированного сна / Ю.Е. Разводовский // Материалы научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной памяти академика Ю.М. Островского. – Гродно, 2003. – С. 185.
11. Разводовский, Ю.Е. Влияние L-триптофана на фонд центральных нейроактивных соединений при синдроме отмены этанола / Ю.Е. Разводовский, Е.М. Дорошенко // Нейрохимия. – 2004. – Том 21. – №1. – С. 44-51.
12. Разводовский, Ю.Е. Влияние таурина на содержание в ЦНС нейроактивных соединений при синдроме отмены этанола / Ю.Е. Разводовский, Е.М. Дорошенко // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2007. – Том 70. – №5. – С. 38-43.
13. Смирнов, В.Ю. Влияние таурина на фонд свободных аминокислот при синдроме отмены этанола / В.Ю. Смирнов, Ю.Е. Разводовский, Е.М. Дорошенко // Журнал ГрГМУ. – 2004. – №1. – С. 24-26.
14. Шейбак, В.М. Обмен свободных аминокислот и кофермента А при алкогольной интоксикации / В.М. Шейбак. – Гродно, 1998. – С. 152.
15. Badawy, A.A. Tryptophan metabolism in alcoholism / A.A. Badawy // Adv. Exp. Med. Biol. – 1999. – Vol. 467. – P. 265-272.
16. Bell, C. Tryptophan depletion and its implications for psychiatry / C. Bell, J. Abrams, D. Nutt // British Journal of Psychiatry. – 2001. – Vol. 178. – P. 399-405.
17. Esel, E. Neurobiology of alcohol withdrawal: inhibitory and excitatory neurotransmitters. / E. Esel // Turkish Journal of Psychiatry. – 2006. – Vol. 2, N2. – P. 1-9.
18. Littleton, J. Neurochemical mechanisms underlying alcohol withdrawal. / J. Littleton // Alcohol Health & Research World. – 1998. – Vol. 22. – P. 13-24.
19. Majchrowicz, E. Animal models in alcohol research / E. Majchrowicz, W.A. Hunt; eds. K. Eriksson, J.D. Sinclair, K. Kiianmaa. – N.Y.:L., 1980. – P. 419-424.
20. Razvodovsky, Y.E. Effect of tryptophan on the pool of central neuroactive compounds after ethanol withdrawal. / Y.E. Razvodovsky, Ye. M. Doroshenko // European Neuropsychopharmacology. 2003. – Vol. 13 (Suppl. 1). – P. 37.
21. Tryptophan metabolism in alcoholism. Tryptophan but not excitatory amino acid availability to the brain is increased before the appearance of the alcohol-withdrawal syndrome in men / A.A. Badawy [et al.] // Alcohol and Alcoholism. – 1998. – Vol. 34, N4. – P. 616-625.