

Влияние аминокислотных композиций на фонд центральных нейроактивных соединений при хронической алкогольной интоксикации

РАЗВОДОВСКИЙ Ю.Е. Гродненский государственный медицинский университет, Беларусь; e-mail: razvodovsky@tut.by

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 хронической алкогольной интоксикации (ХАИ). Основным эффектом ХАИ является рост уровня предшественника катехоламинов тирозина в стриатуме, мозжечке, коре, гипоталамусе и среднем мозге. Введение композиции I препятствует повышению уровня тирозина в мозжечке, гипоталамусе и среднем мозге, а также снижает уровень триптофана в гипоталамусе и среднем мозге. Введение композиции II нормализует уровень тирозина во всех исследованных отделах, а также препятствует снижению уровня триптофана в гипоталамусе и среднем мозге, которое наблюдается при введении композиции I.
Ключевые слова: аминокислоты, хроническая алкогольная интоксикация, головной мозг

Введение

Известно, что ХАИ сопровождается нарушением функционирования серотонинергической, дофаминергической нейротрансмиттерных систем, а также систем возбуждающих и тормозных аминокислот-нейротрансмиттеров [6, 13, 20, 25, 36]. Существует несколько механизмов влияния этанола на нейротрансмиттерные системы головного мозга: нарушение обмена триптофана (дефицит пирролазного пути), конкурентные взаимоотношения между ацетальдегидом и биогенными альдегидами в отношении альдегидметаболизирующих ферментов, образование эндогенных алкалоидов, связывание биогенных альдегидов с компонентами мембран [6, 13, 27, 28]. По мнению некоторых авторов, хроническая алкогольная интоксикация, сопровождается усилением процессов высвобождения и распада норадреналина на фоне относительно менее выраженного повышения скорости его синтеза, а также снижением активности дофамина- β -гидроксилазы, что приводит к накоплению в мозге дофамина и нарушению соотношения между дофамином и норадреналином в пользу первого [1].

Таким образом, в патогенезе алкогольной зависимости сложно выделить ведущую роль какой-либо одной нейромедиаторной системы. Вероятнее всего, речь идет о нарушении функциональных взаимоотношений между различными системами, имеющем адаптивный характер. В целом же взаимосвязи между системами биогенных моноаминов и нейротрансмиттерных аминокислот при хронической алкогольной интоксикации остаются невыясненными. Это не позволяет корректно объяснить механизмы действия биологически активных соединений на процессы формирования фонда нейроактивных аминокислот и биогенных аминов, а также затрудняет целенаправленный поиск новых антиалкогольных средств.

В последнее время появилось много данных, указывающих на то, что ключевым фактором в патогенезе алкогольной зависимости является дисфункция центральной серотонинергической системы. Так, было установлено, что на фоне хронической алкогольной интоксикации значительно снижается уровень серотонина в мозге [30, 35]. Уровень основного метаболита серотонина 5-гидроксииндолилуксусной кислоты в моче и спинномозговой жидкости значительно ниже у алкоголиков по сравнению со здоровыми субъектами [36]. Эти данные позволяют предполагать, что хроническая алкогольная интоксикация снижает уровень серотонина в мозге за счет уменьшения продукции медиатора, а также замедления его синаптического выброса и деградации [15, 25, 30,], что, в свою очередь, может быть следствием токсического влияния этанола на серотонинергические нейроны [27]. Однако точный механизм, ответственный за снижение уровня метаболитов серотонина, неизвестен.

Большинство аминокислот при введении их в организм в более высоких дозах, чем они поступают с пищей, вызывает специфические фармакологические эффекты [7, 19, 21, 24, 32]. Поскольку аминокислоты являются биологически активными соединениями природного происхождения, то 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 [5, 18, 19]. 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 [2—4, 12]. 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, 10].

Поскольку незаменимая аминокислота L-триптофан является предшественником серотонина, то ее дефицит ассоциируется со снижением центральной серотонинергической активности [30]. 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 может быть опосредовано снижением доступности триптофана в мозге [15, 34]. В экспериментальном исследовании было продемонстрировано, что внутрижелудочное введение L-триптофана на фоне синдрома отмены этанола (СОЭ) в дозах 50 и 100 мг/кг за час до декапитации купирует нарушения функционирования серотонинергической системы [3, 10, 29]. 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% [9]. В связи с этим представляется обоснованным включение триптофана в состав аминокислотной композиции, предназначенной для коррекции метаболических нарушений, сопутствующих хронической алкогольной интоксикации.

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 [21, 22, 24]. Показано, что назначение аминокислот, адаптированных к требованиям, предъявляемым для больных со здоровой печенью, может провоцировать нарушения обмена аминокислот, которые ведут к развитию печеночной энцефалопатии у лиц с изначально имеющейся печеноч-

ной недостаточностью [6]. 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 [17, 22].

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 ХАИ.

Материалы и методы

В эксперименте использовано 26 белых беспородных крыс-самцов массой 180—200 г, содержащихся на стандартном рационе вивария. Хроническую алкогольную интоксикацию моделировали в течение 14 недель, используя 20%-ный раствор этанола в качестве единственного источника питья. Средняя доза этанола за весь период алкоголизации составила $8 \pm 0,3$ г/кг (по данным регистрации потребления). Крысам 1-й опытной группы в течение последних семи дней перед забоем внутрижелудочно вводили раствор композиции АРУЦ и таурина в массовых соотношениях 1:0,25:0,25:0,5 в дозе 0,45 г/кг (композиция I). Крысам 2-й группы — раствор композиции АРУЦ, таурина и L-триптофана в массовых соотношениях 1:0,25:0,4:0,5 в дозе 0,6 г/кг (композиция II). Животным контрольной группы и группе крыс, получавших только этанол, вместо композиций АК вводили эквивалентные количества воды. Декапитацию проводили спустя 12 ч после последнего введения аминокислот.

Определение нейроактивных аминокислот и биогенных аминов проводили в хлорнокислых экстрактах отделов головного мозга. Отделы мозга гомогенизировали в соотношении 1:10 в 0,2М HClO₄, содержащей 1 мМ гомотаурина и 1 мкМ ванилиновой кислоты (внутренние стандарты), 20 мг/л ЭДТА и 50 мг/л метабисульфата натрия, затем центрифугировали на холоду при 20 000 г в течение 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 3x50 мм; подвижная фаза: 0,1М KH₂PO₄, 17 мМ CH₃COOH, pH 3,55, гептилсульфонат натрия 200 мг/л, октилсульфонат на-

трия 200 мг/л, ЭДТА 0,1 мМ, с добавлением 11,5 об.% метанола. Скорость потока 0,5 мл/мин, температура колонки 30°C [11]. 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 м) (Элсико, 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 флуориметрическим детектированием (338/425 нм). Воспроизводимость метода 1,5%, максимальная чувствительность — 5 · 10¹² М. Все определения проводили с помощью хроматографической системы Agilent 1100, прием и обработку данных — с помощью программы Agilent ChemStation A 10.1.

Статистическая обработка данных (описательная статистика, дисперсионный, корреляционный и дискриминантный анализ) реализована при помощи программы Statistica 7.0. для Windows (StatSoft, Inc., США). Межгрупповые различия оценивались с применением параметрических (НЗР-тест Фишера) или ранговых (тест Ньюмана—Кеулса) методов, в зависимости от того, имеются или нет отклонения от нормальности групповых выборок (что определялось при помощи теста Шапиро—Уилка).

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 ХАИ сопровождалась повышением уровня аспартата и тирозина, а также снижением уровня β-аланина (табл. 1). Следовательно, наиболее отчетливым эффектом ХАИ в гипоталамусе является повышение доступности предшественника катехоламинов тирозина, а также повышение уровня возбуждающего нейромедиатора аспартата и снижение уровня тормозного нейромедиатора β-аланина. Введение композиции I привело к нормализации уровня тирозина, снижению уровня триптофана, а также к росту уровня диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) по сравнению с ХАИ. Кроме того, отмечалось повышение уровня аспартата, а также снижение уровня аланина и β-аланина по сравнению с контролем. Снижение уровня триптофана, имевшее место при введении данной композиции АК, очевидно, обусловлено снижением доступности триптофана в мозге из-за его конкуренции с АРУЦ за общие транспортные системы [31]. Следует отметить, что

уровень триптофана в головном мозге является ключевой детерминантой скорости синтеза нейромедиатора в серотонинергической системе, поскольку при его снижении уменьшается насыщение субстратом фермента триптофангидроксилазы, лимитирующего скорость этого синтеза [15, 34]. Доступность триптофана в мозге определяется тремя основными факторами: активностью печеночной триптофанпирролазы, уровнем связывания триптофана белками плазмы, а также степенью конкуренции триптофана с другими аминокислотами (валин, лейцин, изолейцин, фенилаланин, тирозин) за общую систему транспорта в головной мозг [31]. Введение композиции II сопровождалось нормализацией уровня тирозина, снижением уровня норадреналина по сравнению с ХАИ, повышением уровня аспартата, аргинина и снижением уровня β-аланина по сравнению с контролем, а также повышением уровня триптофана по сравнению с группой, получавшей композицию I. С целью общей характеристики пула нейроактивных соединений в гипоталамусе при ХАИ, а также при введении на ее фоне композиций АК был применен линейно-дискриминантный анализ. Значение лямбды Уилкса (0,033, $p < 0,000$) при дискриминантном анализе свидетельствует о посредственной дискриминации. Наиболее значимыми соединениями по значению критерия Фишера были уровни аспарагина ($F = 7,6$), тирозина ($F = 7,2$), диоксифенилуксусной кислоты ($F = 6,2$), треонина ($F = 7,2$).

В коре мозга ХАИ вызвала повышение уровня тирозина (табл. 2). Введение композиции I сопровождалось снижением уровня возбуждающих нейротрансмиттеров глутамата и аспартата, повышением уровня треонина, а также повышением уровней диоксифенилаланина и дофамина по сравнению с эффектами ХАИ. При этом уровень тирозина оставался повышенным. Характерно, что высокий уровень предшественника катехоламинов ассоциируется с повышенной дофаминергической активностью. Введение композиции II приводило к снижению уровня гистидина, треонина, фосфоэтанолamina, аланина, тирозина и повышению уровня аргинина по сравнению с ХАИ. Следует отметить, что введение композиции I не препятствовало повышению уровня тирозина в коре больших полушарий при ХАИ, в то время как введение композиции II приводило к снижению уровня тирозина. По всей видимости, присутствие в композиции II наряду с АРУЦ триптофана обуславливает снижение доступности тирозина в мозге вследствие конкуренции между этими АК за общие транспортные системы [31]. Значение лямбды Уилкса (0,00187, $p < 0,000$) при дискриминантном анализе свидетельствует о корректности обучающих выборок для всех групп. Наиболее значимыми соединениями

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ НАРКОЛОГИЯ

по значению критерия Фишера были уровни гистидина ($F=11,3$), аспарагина ($F=8,4$), аргинина ($F=8,2$).

В стриатуме ХАИ сопровождалась повышением уровня серина, таурина, диоксифенилаланина, тирозина (табл. 3). По всей видимости, в стриатуме при ХАИ имеет место активация дофаминергической системы за счет увеличения доступности предшественника нейромедиатора. Введение композиции I привело к нормализации уровня серина, а также к снижению по отношению к эффекту ХАИ и контролю уровней аспартата, глутамата, треонина, а также повышению по отношению к контролю уровня глицина и таурина. Введение данной композиции АК не предотвращало повышение уровня тирозина, наблюдавшееся при ХАИ. Оценивая влияние композиции I, можно сказать, что наиболее отчетливым ее эффектом было снижение уровня возбуждающих нейромедиаторов (глутамата и аспартата) и повышение уровня тормозных нейромедиаторов (глицина и таурина). Введение компози-

ции II сопровождалось повышением уровней гистидина и аргинина по отношению к их уровням при ХАИ. По отношению к контролю отмечалось повышение уровня глутамата, серина и диоксифенилаланина. Основным эффектом данной аминокислотной композиции было предотвращение повышения уровня тирозина, наблюдавшееся при ХАИ. Результаты дискриминантного анализа свидетельствуют о хорошей дискриминации (значение лямбды Уилкса $0,00058$, $\rho < 0,000$), а на основании классификационной матрицы можно говорить о корректной дискриминации. Наиболее значимыми соединениями по значению критерия Фишера (вносящими наибольший вклад в общую дисперсию) при процедуре пошагового анализа были уровни тирозина ($F=13,6$), аргинина ($F=12,5$), β -аланина ($F=9,6$).

В среднем мозге ХАИ сопровождалась повышением уровня следующих показателей: аспартата, серина, треонина, β -аланина, тирозина и дофамина

Таблица 1

Уровни нейроактивных соединений в гипоталамусе крыс при ХАИ и введении на этом фоне аминокислотных композиций

	Контроль	ХАИ	ХАИ + композиция I	ХАИ + композиция II
Аспартат	1032,5±41,8	1155,8±42,1 *	1201,0±39,5 *	1284,3±100,8 *
Аргинин	96,4±3,7	110,3±17,7	88,9±5,2	119,6±10,6 *
β -аланин	56,7±2,4	46,6±2,2 *	47,0±1,9 *	46,1±3,6 *
Таурин	1968,8±74,2	2871,0±897,7	2204,1±148,6	2353,7±186,6 *
Аланин	481,2±18,9	539,3±107,5	417,3±16,9 *	476,9±32,8
Тирозин	49,1±2,4	66,9±6,4 *	59,7±7,8	55,7±4,4
Норадреналин	37,1±1,9	42,5±2,3	40,0±3,8	36,2±1,5 #
5-ОТФ	0,151±0,008	0,149±0,01	0,135±0,008	0,105±0,0085 * #
ДОФУК	2,06±0,34	2,17±0,25	3,08±0,26 * #	1,94±0,27
Дофамин	3,01±0,24	2,67±0,24	2,12±0,13 *	2,40±0,14
Триптофан	15,2±1,5	14,5±1,1	10,6±1,1 * #	19,0±2,0 * #

Примечание. Здесь и далее в таблицах * — $p < 0,05$ по отношению к контролю; # — $p < 0,05$ по отношению к ХАИ

Таблица 2

Уровни нейроактивных соединений в коре при ХАИ и введении на этом фоне аминокислотных композиций

	Контроль	ХАИ	ХАИ + композиция I	ХАИ + композиция II
Глутамат	9753,7±809,5	10276,8±362,9	8348,5±730,0 #	9892,0±310,5
Аспарагин	59,5±4,4	58,1±2,7	45,4±3,9 * #	51,6±1,9 *
Серин	530,4±35,6	581,1±17,8	510,5±29,7	579,7±18,5 *
Гистидин	46,2±6,3	40,0±1,6	43,5±5,2	32,1±0,8 * #
Треонин	371,6±24,1	443,6±29,5	329,2±25,3 #	281,3±14,1 * #
ДОФА	0,357±0,08	0,44±0,0942	0,792±0,08 * #	0,309±0,12
Тирозин	50,1±4,9	78,8±8,5 *	80,0±8,4 *	47,5±4,8 #
5-ОТФ	0,197±0,018	0,241±0,018	0,282±0,0201 *	0,181±0,01 #
Дофамин	4,06±2,52	4,63±1,4014	0,489±0,0983 #	5,02±2,96
Серотонин	0,664±0,1	0,802±0,081	0,477±0,0746 #	0,785±0,0600

(табл. 4). Исходя из этих данных, можно говорить о том, что ХАИ сопровождается усилением активности дофаминергической системы, очевидно, за счет увеличения доступности предшественника нейромедиатора. Введение композиции I приводило к повышению по отношению к ХАИ уровня β -аланина и снижению уровня триптофана. Кроме того, по отношению к контролю повысился уровень серина, таурина, диоксифенилаланина, диоксифенилуксусной кислоты и дофамина, что указывает на гиперактивность дофаминергической системы. Следовательно, данная аминокислотная композиция не препятствует повышению активности дофаминергической системы за счет снижения доступности нейромедиатора. Снижение уровня триптофана, отмечавшееся при введении данной композиции АК, является потенциально неблагоприятным эффектом, поскольку снижение доступности предшественника ассоциируется со снижением актив-

ности серотонинергической системы [30]. Введение композиции II сопровождалось снижением по отношению к ХАИ уровня аспартата, треонина, β -аланина, тирозина и повышением уровня ДОФА. Кроме того, отмечалось повышение уровня дофамина по отношению к контролю. Очевидно, что на фоне введения данной композиции АК оставалась повышенной активность дофаминергической системы, несмотря на снижение доступности предшественника нейромедиатора. Наиболее отчетливым эффектом данной композиции АК является повышение уровня триптофана, создающее предпосылки для повышения серотонинергической активности. Результаты дискриминантного анализа свидетельствуют о хорошей дискриминации (значение лямбды Уилкса 0,00098, $p < 0.000$), а на основании классификационной матрицы можно говорить о корректной дискриминации. Наиболее значимыми соединениями по значению критерия Фи-

Таблица 3

Уровни нейроактивных соединений в стриатуме при ХАИ и введении на этом фоне аминокислотных композиций

	Контроль	ХАИ	ХАИ + композиция I	ХАИ + композиция II
Аспаргат	656,3±79,8	596,2±46,1	315,8±24,5 * #	753,5±60,9
Глутамат	7263±316	7265±456	4738±262 * #	8188±127 *
Серин	475,1±16,5	563,6±30,7 *	455,6±32,2 #	549,6±25,4 *
Глутамин	2937±222	3413±312	4497±233 * #	3159,4±98,4
Глицин	351,2±19,7	390,1±20,7	433,7±31,4 *	394,1±21,3
Треонин	309,7±44,6	298,1±40,9	56,0±5,9 * #	373,1±28,3
Аргинин	74,7±3,5	87,9±5,4	92,5±8,9 *	108,5±6,3 * #
Таурин	4503±311	5699±377 *	5960±292 *	5801±378 *
ДОФА	0,320±0,034	0,467±0,054 *	0,612±0,088 *	0,53±0,03 *
Тирозин	50,4±2,7	75,8±8,8 *	75,1±8,7 *	57,8±3,6
5-ОТФ	0,144±0,017	0,123±0,023	0,154±0,007	0,18±0,02 #
5-ОИУК	0,632±0,099	0,516±0,070	0,640±0,109	0,766±0,092 #
Триптофан	14,3±1,1	14,84±1,25	16,6±2,1	17,1±1,1

Таблица 4

Уровни нейроактивных соединений в среднем мозге при СХАИ и введении на этом фоне аминокислотных композиций

	Контроль	ХАИ	ХАИ + композиция I	ХАИ + композиция II
Аспаргат	991,2±37,7	1105,2±31,8 *	995,5±66,3	969,6±49,7 #
Серин	209,4±7,9	249,6±15,6 *	255,8±15,3 *	249,3±19,0
Треонин	354,6±14,8	448,5±30,5 *	390,3±31,0	324,9±20,4 #
β -аланин	34,3±1,4	43,1±2,0 *	58,5±3,8 * #	30,8±2,3 #
Таурин	1552,2±87,1	1683,5±103,3	1772,4±91,0 *	1947,4±212,3
Аланин	393,4±12,6	434,2±24,2	436,2±18,2 *	456,7±29,6
ДОФА	0,296±0,026	0,315±0,048	0,430±0,06 *	0,526±0,0557 * #
Тирозин	47,4±2,9	74,6±6,1 *	57,3±7,9	55,6±2,8 #
ДОФУК	1,20±0,10	1,32±0,12	2,02±0,36 *	1,83±0,31
Дофамин	0,430±0,031	0,694±0,07 *	0,576±0,05 *	1,08±0,52 *
Триптофан	15,7±1,6	17,8±0,9	13,5±1,5 #	19,8±1,2

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ НАРКОЛОГИЯ

шера (вносящими наибольший вклад в общую дисперсию) при процедуре пошагового анализа были уровни β -аланина ($F=140$), ГАМК ($F=14,2$), тирозина ($F=9,8$).

В мозжечке ХАИ приводила к повышению уровня треонина, фосфоэтаноламина, таурина, тирозина и норадреналина (табл. 5). Так же, как и в других отделах мозга, ХАИ сопровождалась ростом уровня тирозина, однако в данном случае отмечалось повышение норадренергической активности. Введение композиции I сопровождалось ростом по отношению к ХАИ уровня аланина, а также снижением уровня гистидина и фосфоэтаноламина. Кроме того, по отношению к контролю отмечался рост уровня аспарагина, серина, таурина, норадреналина и снижение уровня триптофана. Введение композиции II сопровождалось снижением уровня аспартата, гистидина, треонина, тирозина и повышением уровня триптофана. По отношению к контролю отмечалось повышение уровня серина, фосфоэтаноламина и таурина. Так же, как и в других отделах, введение данной композиции предотвращало повышение уровня тирозина и повышало уровень триптофана. Значение лямбды Уилкса ($0,00056$, $p < 0,000$) при дискриминантном анализе свидетельствует о корректности обучающих выборок для всех групп. Наиболее значимыми соединениями по значению критерия Фишера были уровни глутамат ($F=13,8$), аспартат ($F=9,3$), серин ($F=6,7$).

Полученные данные указывают на то, что ХАИ сопровождается дисбалансом в фонде нейроактивных аминокислот и биогенных аминов в головном мозге. Наиболее отчетливым эффектом ХАИ является рост уровня предшественника катехоламинов тирозина в стриатуме, мозжечке, коре, гипоталамусе и среднем

мозге. Рост уровня тирозина ассоциируется с повышением дофаминергической активности в среднем мозге и норадренергической активности в мозжечке. Причиной роста уровня тирозина во всех исследованных отделах головного мозга, очевидно, является повышение его уровня в плазме крови на фоне ХАИ [8]. Повышение уровня тирозина в мозге приводит к снижению активности дофамин- β -гидроксилазы [36]. В результате метаболизм тирозина идет альтернативным путем с накоплением в ЦНС ложных нейротрансмиттеров — октопамина, фенилэтиламина, тирамина [22, 27]. Избыток ложных нейротрансмиттеров может быть одним из патогенетических механизмов развития алкогольной энцефалопатии [23, 26, 33].

Введение композиции I препятствует повышению уровня тирозина в мозжечке, гипоталамусе и среднем мозге, очевидно вследствие конкуренции АРУЦ и тирозина за общие транспортные пути в головной мозг. Кроме того, композиция I снижает уровень триптофана в гипоталамусе и среднем мозге, что, по всей вероятности, обусловлено снижением его доступности из-за конкуренции за общие транспортные пути в мозг. Введение композиции II нормализует уровень тирозина во всех исследованных отделах, а также препятствует снижению уровня триптофана в гипоталамусе и среднем мозге, которое наблюдается при введении композиции I. Следует подчеркнуть, что композиция АК, в состав которой входит триптофан, препятствует повышению уровня тирозина во всех исследованных отделах мозга, в то время как композиция, в состав которой не входит триптофан предотвращает повышение уровня тирозина только в мозжечке, гипоталамусе и среднем мозге. Данный эффект, по всей видимости, обусловлен присутствием

Таблица 5

Уровни нейроактивных соединений в мозжечке при ХАИ и введении на этом фоне аминокислотных композиций

	Контроль	ХАИ	ХАИ + композиция I	ХАИ + композиция II
Аспартат	802,9 \pm 43,0	841,9 \pm 48,9	889,9 \pm 72,9	698,9 \pm 20,6 #
Аспарагин	39,6 \pm 1,7	45,3 \pm 2,9	49,3 \pm 4,6 *	43,9 \pm 1,6
Серин	393,1 \pm 8,0	429,8 \pm 17,3 *	493,2 \pm 45,2 *	475,6 \pm 16,5 *
Глицин	4096 \pm 274	4670 \pm 346	3525 \pm 173 #	3858,9 \pm 124,2
Гистидин	35,4 \pm 1,6	37,7 \pm 1,1	27,9 \pm 1,9 * #	30,1 \pm 1,0 * #
Треонин	315,3 \pm 10,9	389,1 \pm 34,7 *	308,3 \pm 38,8	281,6 \pm 15,9 #
ФЭА	223,0 \pm 14,0	259,5 \pm 7,2 *	175,7 \pm 16,2 * #	256,2 \pm 9,2 *
Таурин	3409 \pm 67,9	3780 \pm 130 *	3947 \pm 197 *	4022,8 \pm 120,5 *
Аланин	538,1 \pm 27,4	540,3 \pm 31,6	636,4 \pm 22,4 * #	515,6 \pm 6,9
Тирозин	45,3 \pm 1,9	68,3 \pm 6,5 *	53,9 \pm 7,0	50,5 \pm 3,7 #
Норадреналин	8,98 \pm 0,81	12,6 \pm 1,0 *	11,6 \pm 0,8 *	11,0 \pm 0,8
5-ОТФ	0,133 \pm 0,009	0,187 \pm 0,0295	0,190 \pm 0,022 *	0,096 \pm 0,006 * #
Триптофан	16,2 \pm 0,9	15,4 \pm 1,0	12,4 \pm 1,5 *	19,8 \pm 1,1 * #
Серотонин	0,175 \pm 0,03	0,123 \pm 0,013	0,0778 \pm 0,014 * #	0,127 \pm 0,015

в композиции АК триптофана, который наряду с АРУЦ конкурирует с тирозином за общие транспортные пути в головной мозг. Следовательно, включение L-триптофана в аминокислотную композицию, состоящую из АРУЦ и таурина, позволяет не только сохранить ее нормализующие свойства в отношении нейрoактивных аминокислот и биогенных аминов при ХАИ, но и препятствует снижению центральной серотонинергической системы за счет повышения доступности предшественника.

Список литературы

1. Анохина И.П. Биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ (патогенез): Лекции по наркологии / Под ред. проф. Н.Н. Иванца. — М.: Медпрактика, 2001. — С. 223—232.
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. Нефедов Л.И. Биологическая роль таурина // Вести АН Беларуси. — 1992. — №3—4. — С. 99—106.
6. Островский Ю.М. Аминокислоты в патогенезе, диагностике и лечении алкоголизма / Ю.М. Островский, С.Ю. Островский. — Минск: Наука и техника, 1995. — С. 278.
7. Применение таурина в комплексном лечении алкоголизма / Ю.Е. Разводовский и др. // Актуальные вопросы современной медицины. Гродно, 2002. — С. 327—330.
8. Разводовский Ю.Е. Аминокислоты в патогенезе и лечении алкоголизма. / Ю.Е. Разводовский // Наркология. — 2010. — №6. — С. 88—97.
9. Разводовский Ю.Е. Влияние L-триптофана на продолжительность этанол-индуцированного сна // Материалы научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной памяти академика Ю.М. Островского. — Гродно, 2003. — С. 185.
10. Разводовский Ю.Е. Влияние L-триптофана на фонд центральных нейрoактивных соединений при синдроме отмены этанола / Ю.Е. Разводовский, Е.М. Дорошенко // Нейрохимия. — 2004. — Т. 21, №1. — С. 44—51.
11. Разводовский Ю.Е. Влияние таурина на содержание в ЦНС нейрoактивных соединений при синдроме отмены этанола / Ю.Е. Разводовский, Е.М. Дорошенко // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2007. — Т. 70, №5. — С. 38—43.
12. 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.
13. Шабанов П.Д. Наркология. — СПб.: Лань, 2002. — 560 с.
14. Aromatic amino acids metabolism during liver failure / С.Н.С. Dejong et al. // The Journal of Nutrition. — 2007. — Vol. 137. — С. 1579—1585.
15. Badawy A.A. Tryptophan metabolism in alcoholism // 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. Charlton M. Branched-chain amino acids enriched supplements as therapy // The Journal of Nutrition. — 2006. — Vol. 136. — С. 295—298.
18. Chesney R.W. Taurine: its biological role and clinical implications // Advances in Paediatrics. — 1985. — Vol. 32. — P. 1—42.
19. Dahchour A. Taurine blocks the glutamate increase in the nucleus accumbens microdialysate of ethanol-dependent rats / A. Dahchour, P. De Witte // Pharmacol. Biochem. Behav. — 2000. — Vol. 65, №2. — P. 345—350.
20. Esel E. Neurobiology of alcohol withdrawal: inhibitory and excitatory neurotransmitters // Turkish Journal of Psychiatry. — 2006. — Vol. 2, №2. — P. 1—9.
21. Fernstrom J.D. Branched-chain amino acids and brain function // The Journal of Nutrition. — 2005. — Vol. 135. — С. 1539—1546.
22. Fernstrom J.D. Can nutrition supplements modify brain function? // The American Journal of Clinical Nutrition. — 2000. — Vol. 71 (Suppl.). — P. 1669—1673.
23. Fischer J.E., Baldessarini R.J. False neurotransmitters and hepatic failure // Lancet. — 1971. — Vol. 2. — P. 75—80.
24. Harper A.E. Branched-chain amino acid metabolism / A.E. Harper, R.H. Miller, K.P. Block // Ann. Rev. Nutr. — 1984. — Vol. 4. — P. 409—454.
25. Littleton J. Neurochemical mechanisms underlying alcohol withdrawal // Alcohol Health & Research World. — 1998. — Vol. 22. — P. 13—24.
26. Maddison J.E. Hepatic encephalopathy. Current concepts of the pathogenesis // J. Int. Med. — 1992. — Vol. 6, №6. — P. 341—353.
27. Neurobiological processes in alcohol addiction / A.D.L.K. Kiiianmaa et al. // Alcoholism: clinical and experimental research. — 2001. — Vol. 25, №5. — P. 144—151.
28. Neurochemical markers of alcoholism vulnerability in humans / J.E. Rastma et al. // Alcohol & Alcoholism. — 2002. — Vol. 37, №6. — P. 522—533.
29. 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.
30. Serotonine dysfunction, negative mood states, and response to alcohol / A. Heinz et al. // 2001. — Vol. 25, №4. — P. 487—495.
31. Structure of the blood-brain barrier and its role in the transport of amino acids / R.A. Hawkins et al. // The Journal of Nutrition. — 2006. — Vol. 218. — С. 218—226.
32. The efficacy of L-tryptophan in the reduction of sleep disturbance and depressive state in alcoholic patients / R. Asheyhik et al. // Journal of Studies on Alcohol and Drugs. — 1989. — Vol. 50. — P. 525—533.
33. The role of plasma amino acids in hepatic encephalopathy / J.E. Fisher et al. // Surgery. — 1975. — Vol. 78. — P. 276—290.
34. 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, №4. — P. 616—625.
35. Tryptophan metabolism in male Sardinian alcohol-preferring (sP) and non-preferring (sNP) rats / Bano S. et al. // Alcohol Alcohol. — 1998. — Vol. 33, №3. — P. 220—225.
36. Ward R.J. Biochemical and neurotransmitter changes implicated in alcohol-induced brain damage in chronic or 'binge drinking' alcohol abuse / R.J. Ward, F. Lallemand, P. De Witte // Alcohol Alcohol. — 2009. — Vol. 44, №2. — P. 128—135.

INFLUENCE OF AMINO ACIDS COMPOSITIONS ON THE POOL OF CENTRAL NEUROACTIVE COMPOUNDS DURING CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION

RAZVODOVSKY Y.E. Grodno State Medical University, CSRL

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 during chronic alcohol intoxication (ChAI) has been investigated. The main effect of ChAI was increase in the level of catecholamine precursor tyrosine in striatum, cerebellum, cortex, hypothalamus and midbrain. Injection of composition I was accompanied by decreasing in the level of tyrosine in cerebellum, hypothalamus, midbrain and decreasing in the level of tryptophan in hypothalamus and midbrain. Injection of composition II normalized the level of tyrosine in all brain regions and prevented the decrease in the level of tryptophan in hypothalamus and midbrain caused by injection of composition I.

Key words: amino acids, chronic alcohol intoxication, brain