

УДК 616.36 : 615.9/015.45

ОЦЕНКА СЫВОРОТОЧНОГО УРОВНЯ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СИНДРОМЕ ОТМЕНЫ ЭТАНОЛА В УСЛОВИЯХ ВВЕДЕНИЯ ПРЕДШЕСТВЕННИКА ВОССТАНОВЛЕННОГО ГЛУТАТИОНА

Ефременко Е.С., Чигринский Е.А., Золин П.П., Жукова О.Ю., Нечаева Е.А.

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Омск, e-mail: bx-osma@mail.ru

Существенное преобладание продукции свободнорадикальных субстанций над эффективностью антиокислительной защиты клеток при алкогольной аддикции связано с недостаточностью их устранения антиоксидантными компонентами организма. Данный момент является главным предиктором развития окислительного стресса. Патогномичным симптомокомплексом при психических и поведенческих расстройствах, связанных с употреблением значительных доз алкогольсодержащих напитков является синдром абстиненции, имеющий совершенно определенные клинические симптомы и нарушения обмена белков, липидов, углеводов, действия регуляторных молекул. Многочисленность коморбидной патологии и сложность учета влияния иных экзогенных токсических веществ при алкоголизме значительно усложняет корректность трактовки полученных фактических данных. Экспериментальное воспроизведение метаболических признаков физической зависимости от алкоголя представляет возможность устранить указанные факторы и провести более четкий анализ получаемой информации. В статье приведены данные об уровне мочевой кислоты сыворотки крови лабораторных животных в динамике развития реакции отмены алкоголя при введении экзогенного предшественника восстановленного глутатиона. Анализ информации свидетельствует о влиянии предшественника восстановленного глутатиона на уровень мочевой кислоты в сыворотке крови при моделировании алкогольной зависимости.

Ключевые слова: мочевая кислота, пурины, обмен пуринов, пуриновые азотистые основания, глутатион, алкоголь, алкогольная зависимость, алкоголизм, алкогольный абстинентный синдром, алкогольная абстиненция, свободные радикалы, антиоксиданты, активные формы кислорода, антиоксидантная система

EVALUATION OF SERUM URIC ACID LEVELS IN EXPERIMENTAL ETHANOL WITHDRAWAL IN THE CONDITIONS OF INTRODUCTION OF THE PRECURSOR OF GLUTATHIONE

Efremenko E.S., Chigrinski E.A., Zolin P.P., Zhukova O.Y., Nechaeva E.A.

Omsk State Medical University Ministry of Public Health Russian Federation, Omsk, e-mail: bx-osma@mail.ru

A significant dominance of production of free radical substances on the efficiency of the antioxidant defense cells in alcoholic addiction due to the lack of their elimination antioxidant components of the body. This moment is the main predictor of the development of oxidative stress. Pathognomonic symptom in mental and behavioural disorders associated with the use of large doses alcohol is the alcohol withdrawal syndrome with a specific clinical symptoms and metabolic disorders of proteins, lipids, carbohydrates, action of regulatory molecules. The large number of comorbid pathology and the difficulty of accounting for the influence of other exogenous toxic substances when alcohol abuse complicates the correct interpretation of the actual data. Experimental reproduction of the metabolic signs of physical addiction to alcohol is the ability to eliminate these factors and to conduct a more precise analysis of the received information. The article presents data on the level of uric acid of blood serum of laboratory animals in the dynamics of the reaction of alcohol withdrawal with the introduction of an exogenous precursor of reduced glutathione. Analysis of information indicates the influence of the precursor glutathione levels of uric acid in the blood serum in the simulation of alcohol dependence.

Keywords: uric acid, purines, metabolism of purines, purine bases, glutathione, alcohol, alcohol addiction, alcoholism, alcohol withdrawal syndrome, alcohol cravings, free radicals, antioxidants, reactive oxygen species, antioxidant system

Существенное преобладание продукции свободнорадикальных субстанций над эффективностью антиокислительной защиты клеток при алкогольной аддикции связано с недостаточностью их устранения антиоксидантными компонентами организма. Данный момент является главным предиктором развития окислительного стресса.

Патогномичным симптомокомплексом при психических и поведенческих расстройствах, связанных с употреблением значительных доз алкогольсодержащих на-

питков является синдром абстиненции, имеющий совершенно определенные клинические симптомы и нарушения обмена белков, липидов, углеводов, действия регуляторных молекул. Многочисленность коморбидной патологии и сложность учета влияния иных экзогенных токсических веществ при алкоголизме значительно усложняет корректность трактовки полученных фактических данных. Экспериментальное воспроизведение метаболических признаков физической зависимости от алкоголя представляет воз-

возможность устранить указанные факторы и провести более четкий анализ получаемой информации.

В статье приведены данные об уровне мочевой кислоты сыворотки крови лабораторных животных в динамике развития реакции отмены алкоголя при введении экзогенного предшественника восстановленного глутатиона. Анализ информации свидетельствует о влиянии предшественника восстановленного глутатиона на уровень мочевой кислоты в сыворотке крови при моделировании алкогольной зависимости.

Цель исследования. В условиях моделирования алкогольной зависимости выяснить возможное влияние на уровень мочевой кислоты в крови лабораторных животных введения предшественника восстановленного глутатиона.

Материалы и методы исследования

В эксперименте использовали 76 беспородных крыс-самцов массой 180–220 г. Для моделирования изменения обмена веществ, характерных для алкогольной абстиненции, применяли модель экспериментального алкоголизма, разработанную проф. Абдрашитовым А.Х. и соавт. (1987). Согласно этой модели, которая позволяет смоделировать нарушения обмена веществ у крыс независимо от фактора предпочтения алкоголя, животным внутривенно вводили 25% раствор этанола в дозе 8 г/кг в сутки в течение 4 дней и 4 г/кг/сут на 5 сутки. Животные подвергались декарпитации под эфирным наркозом через 1 (группа А1, n=12), 2 (группа А2, n=12), 3 (группа А3, n=12) суток после заключительного введения алкоголя. Животным контрольной группы (n=10) проводилось интрагастральное, эквивалентное введение воды.

Для оценки влияния предшественника восстановленного глутатиона (препарат «Глутоксим») на уровень мочевой кислоты в период реакции отмены этанола были сформированы три группы животных, которым внутримышечно вводили «Глутоксим» в дозе 1 мг/кг/сут в период развития реакции отмены. Выведение животных из эксперимента и измерение показателей проводилось через 1 (группа А1+Г, n=10), 2 (группа А2+Г, n=10) и 3 (группа А3+Г, n=10) суток после последнего введения алкоголя.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью компьютерной программы AnalystSoft Inc., Statplus, версия 5. В качестве основных характеристик описательной статистики применяли медиану (Me), нижний 25-й (L) и верхний 75-й (H) квантили (Me; L; H). Оценку статистической значимости различий проводили с использованием непараметрических критериев: Манна-Уитни (U) и Вилкоксона для связанных выборок (W).

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование показало, что содержание мочевой кислоты в сыворотке крови животных в группе А1 увеличено на 20,3% по отношению к группе контрольных животных ($pU=0,051$). В группе А2 уровень

повышен по отношению к группе контрольных животных в 1,33 раза ($pU=0,022$). Сывороточное содержание мочевой кислоты в данных группах составило 329,9 (301,1; 404,4) и 364,7 (318,7; 386,4) мкмоль/л, соответственно.

Оценка влияния «Глутоксима» на уровень мочевой кислоты в сыворотке крови лабораторных животных в 1 сутки реакции отмены этанола выявила увеличение данного показателя в 1,28 раза ($pU=0,034$) по отношению к контролю, значение которого составило 347,1 (301,7; 420,5) мкмоль/л. В следующие сроки оценки (2, 3 сутки отмены этанола) в условиях применения «Глутоксима» содержание мочевой кислоты статистически не отличалось от значений группы контроля. При статистической оценке связанных выборок значимых изменений выявлено не было.

Мочевая кислота (2,6,8-триоксипурин) находится в клетках и биологических жидкостях в связи с необходимостью экскреции из организма азотистых конечных продуктов метаболизма. Наряду с другими веществами, содержащими в своем составе азот (аминокислоты, креатинин, мочевина, аллантоин), мочевая кислота, является одним из компонентов выведения азота у видов, жизнедеятельность которых протекает преимущественно на суше. Предопределенность данного механизма метаболических процессов сопряжена с существенным уменьшением суточного объема мочи.

В ходе эволюционных преобразований обмена веществ, вероятно, в результате мутаций некоторые виды животных, в том числе и человек, потеряли возможность синтезировать уратоксидазу – фермент, отвечающий за превращение 2,6,8-триоксипурина в аллантоин. Неустрашимое изменение продукции энзима нашло отражение в более высоком уровне мочевой кислоты. Вместе с аллантоином, внутриклеточно и внеклеточно у крыс мочевая кислота обеспечивает заключительный этап распада азотсодержащих соединений [10].

Различные метаболиты и субстраты могут проявлять антиоксидантные свойства при высоком уровне их содержания в организме. Определяющим моментом видится их увеличенная реакционная способность по отношению к веществам свободнорадикального характера с обязательным последствием, связанным с формированием менее реакционных агентов [9].

Физико-химические свойства мочевой кислоты позволяют отнести ее к группе соединений, представляющих эндогенную часть антиоксидантной защиты организма, способной к взаимодействию с активными

формами кислорода. Имеются сведения об устраняющем воздействии мочевой кислоты на супероксид. Предполагается, что при этом она превращается в аллантоин. Выяснение количества аллантоина в различных биоматериалах представляют как косвенный способ оценки уровня окислительной деградации белковых веществ. Подтверждающим фактором актуальности методики является информация о положительной корреляции значений показателей пероксид-индуцированной хемилюминесценции и содержания аллантоина [8]

Главной плазменной модификацией мочевой кислоты принято считать ее натриевую соль в диссоциированном состоянии, что предопределяет формирование в крови одновалентного аниона, характеризующегося повышенной химической стабильностью, неспособностью к образованию перекисных радикалов, и соответственно, ее антиоксидантными свойствами. [4]

Исследования, посвященные оценке влияния алкоголизации пуриновый обмен, в целом показывают, что значимость полученных данных проявляется только в условиях хронической алкогольной интоксикации. Согласно сведениям Zhang J. et al. (2016) уровень пуриновых нуклеотидов в тканях уменьшается при экспериментальном воспроизведении хронической алкогольной интоксикации из-за усиления их катаболизма при воздействии алкоголя и развития вследствие этого повышения содержания мочевой кислоты в сыворотке крови животных, по информации Faller J. et al. (1982, 1984).

Полученные Yamamoto T. et al. (1997) сведения о высокой концентрации пуриновых соединений в крови при сопоставлении воздействия фруктозы и этилового спирта на обмен гетероциклических азотистых оснований в качестве выводов содержания предположение об интенсификации распада нуклеопрецинов. Этиологическим моментом нарушения ферментативного распада пуринов может считаться конверсия ксантиндегидрогеназы в ксантиноксидазу, запускаемая в условиях окислительного стресса. Связанные с влиянием кальпаина и окислением сульфгидрильных групп химические преобразования энзима являются основной причиной конверсии. В тоже время ксантиндегидрогеназная конверсия при алкогольной зависимости во многом связана с нарабаткой большого количества восстановленной формы никотинамидаденинадинулеотида и возникновением вследствие этого состояния «протонной интоксикации». Механизм реакции превращения ксантина в данном случае меняется и требует участия кислоро-

да с побочным формированием супероксидного анион-радикала, являющегося фактором запуска реакций свободнорадикального окисления различных внутриклеточных субстратов [5]. Повышение интенсивности генерации активных форм кислорода, связанное с активацией ксантиноксидазного пути, может быть результатом ингибирования этиловым алкоголем ксантиндегидрогеназы, что показано Yamamoto T. et al. (1995).

Дестабилизация антиоксидантного статуса при хронической алкоголизации отражается на структурной целостности и функционировании мембранных образований, физико-химических свойствах белковых молекул, проявлениях деятельности генетических структур, многочисленных гистологических изменениях [7]. В данном случае действие (в обычных условиях считающихся минорными) компонентов антиоксидантной защиты может приобретать значительно более весомый характер и внешняя лекарственная поддержка эффективности антиоксидантов характеризоваться как один из решающих факторов преодоления окислительного стресса.

Препарат «Глутоксим» является фармакологическим аналогом окисленного глутатиона. Он нашел применение в комплексном лечении заболеваний кожи, фтизиатрической практике изучении и лечении опухолевых процессов что связано с его эффектами, опосредованными влиянием на активность компонентов антиоксидантной системы параметры иммунного статуса. Также имеются отдельные сведения о возможности его использования при алкогольном абстинентном состоянии [6].

Предполагается, что фармакологические эффекты препарата могут быть связаны либо со стабилизацией дисульфидной связи в молекуле окисленного глутатиона, либо с биотрансформацией экзогенного трипептида в результате функционирования естественных метаболических путей с формированием в качестве продукта реакции восстановленной формы глутатиона, которая и оказывает эффект уменьшения интенсивности течения свободнорадикальных процессов. Во втором случае ферментом, осуществляющим образование активного метаболита лекарственного средства является глутатионредуктаза. В обычных условиях данный фермент обеспечивает каталитическое генерирование эндогенного восстановленного глутатиона из его окисленной формы при участии восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата в качестве кофермента. Существование простого механизма внутриклеточного рециклирования глутатиона предполагает опре-

делить его как своеобразный регуляторный процесс, относящийся к установлению сбалансированного состояния между биосинтезом и катаболизмом глутатиона в клетках.

Показаны эффекты препарата в отношении токсических свойств противоопухолевых препаратов, а также обосновано влияние на стабильность цитоплазматической мембран гепатоцитов, учитывающее нормализацию сывороточной активности аланиновой аминотрансферазы и нивелирование других признаков синдрома цитолиза клеток печени, которые одними из первых подвержены повреждающему действию этилового алкоголя.

Антиоксидантные эффекты были сопряжены с влиянием на уровень восстановленного глутатиона и внутриклеточную активность глутатионредуктазы, значения которых становились аналогичными данным показателей в контрольной группе животных. Одновременно с этим в условиях введения препарата происходило уменьшение тканевого уровня малонового альдегида и редуцирование морфологических проявлений поражения печени [1].

Проведенные нами исследования, отражающие влияние аналога окисленного глутатиона на содержание одного из основных внеклеточных антиоксидантов – церулоплазмина – и на уровень мочевой кислоты при алкогольном абстинентном синдроме [2, 3], вместе с полученными данными в ходе настоящего экспериментального моделирования алкогольной зависимости, свидетельствуют об определенном воздействии данного препарата на антиоксидантную

функцию клеток через эффекты на обмен тиоловых соединений.

Список литературы

1. Белевитин А.Б. Лабораторно-диагностические критерии оценки эффективности токсикомодифицирующего действия препарата Глутоксим при химиотерапии лимфосаркомы Плисса в эксперименте // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2009. – № 4 (28). – С. 33–36.
2. Ефременко Е.С. Влияние аналога окисленного глутатиона на содержание церулоплазмина в крови при моделировании физической зависимости от алкоголя // Фундаментальные и прикладные исследования: проблемы и результаты. – 2016. – № 29. – С. 7–12.
3. Ефременко Е.С. Содержание мочевой кислоты в крови при развитии алкогольной абстиненции // Современные научные исследования и инновации. – 2016. – № 10 (66). – С. 611–616.
4. Титов В.Н. Биологические функции (экзотрофия, гомеостаз, эндоэкология), биологические реакции (экскреция, воспаление, транскитоз) и патогенез артериальной гипертензии. – М. Тверь: ООО Издательство «Триада», 2009. – С. 440.
5. Хавинсон В.Х., Баринов В.А., Арутюнян А.В., Малини В.В. Свободнорадикальное окисление и старение. – СПб: Наука, 2003. – С. 327.
6. Хван А.Г., Кардашян Р.А., Гамалея Н.Б. Применение Глутоксима при купировании алкогольного абстинентного синдрома // I Национальный конгресс по наркологии с международным участием: материалы I Национального конгресса по наркологии с международным участием (Москва, 24–27 нояб. 2009 г.). – Москва, 2009. – С. 126–127.
7. Цыпленкова В.Г., Илларионова Н.Г. Ультраструктура миокарда больных алкоголизмом // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2010. – № 9. – С. 50.
8. Шестопалов А.В. Аллантион – биологические свойства и функции // Успехи современной биологии. – 2006. – Т. 126, №6. – С. 586–591.
9. Becker B. Towards physiological function of uric acid // Free Radic. Biol. Med. – 1993. V. 14 (6). – P. 615–631.
10. Marinello E. Purine nucleotide catabolism in rat liver: labelling of uric acid and allantoin after administration of various labelled precursors // Life Sci. – 2002 V. 70 (24). P – 2931–2941.