

АМИНОКИСЛОТЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ АЛКОГОЛИЗМА

Ю.Е. Разводовский

Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси,
г. Гродно, Беларусь

BLOOD PLASMA AMINO ACIDS AS POTENTIAL BIOCHEMICAL MARKERS OF ALCOHOLISM

Y.E. Razvodovsky

Institute biochemistry of biologically active substances
Academy of science of Belarus, Grodno, Republic of Belarus

Сведения об авторе:

Разводовский Юрий Евгеньевич – кандидат медицинских наук (SPIN-код: 3373-3879; Researcher ID: T-8445-2017; ORCID iD: 0000-0001-7185-380X). Место работы и должность: заведующий отделом проблем регуляции метаболизма Института биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси. Адрес: Республика Беларусь, 230009, г. Гродно, ул. Бульвар Ленинского Комсомола, 50. Телефон: +375-152-70-18-84, электронная почта: yury_razvodovsky@mail.ru

В работе обсуждаются перспективы использования аминокислот плазмы крови в качестве биохимических маркеров алкоголизма. Анализ литературных данных показал, что хроническая алкогольная интоксикация (ХАИ) сопровождается значительными нарушениями в содержании аминокислот плазмы крови. Наиболее часто отмечаются сдвиги в уровне аминокислот с разветвленной углеводородной цепью (АРУЦ), ароматических аминокислот, аланина, метионина, и α -аминомасляной кислоты. Характер аминокислотного дисбаланса при ХАИ зависит от тяжести и длительности дефицита пищевых белков, степени выраженности алкогольного поражения печени и других факторов. Вариабельность аминокислотного фонда плазмы крови при ХАИ не позволяет использовать уровень аминокислот в качестве надежного биохимического маркера алкогольной зависимости.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, аминокислоты, биохимические маркеры

Высокий уровень связанных с алкоголем проблем, наблюдающийся во многих странах мира, обуславливает необходимость разработки эффективных мер профилактики. Ранняя диагностика алкогольной зависимости является важной стратегией в рамках государственной алкогольной политики, в том числе по снижению ассоциированной с алкоголем смертности от внешних причин [1, 2]. В настоящее время ведётся активная разработка методов лабораторной диагностики хронической алкогольной интоксикации с использованием биохимических маркеров [3].

Концентрация свободных аминокислот в плазме является одним из наиболее важных показателей промежуточного обмена [4]. Она отражает баланс между поступлением

аминокислот в кровь из пищи и тканей в результате расщепления белков и попаданием аминокислот из крови в ткани, где они используются для синтеза белков, а также поступлением и расходом аминокислот в реакциях промежуточного обмена [5]. Постоянство уровня аминокислот в крови поддерживается сложной регуляцией гомеостаза [4]. Аминокислотный фонд плазмы крови определяется многими факторами внутреннего и внешнего характера, наиболее значимыми среди которых являются характер питания и функциональное состояние печени [5]. ХАИ сопровождается аминокислотным дисбалансом в плазме крови, который обусловлен недостаточным поступлением с пищей, ухудшением всасывания незаменимых аминокислот, а также нарушением функции

печени [4]. Нарушения фонда аминокислот плазмы обнаружены как у пациентов с алкогольной зависимостью и сопутствующим поражением печени, так и у алкоголиков без клинических признаков поражения печени [5].

Нарушения аминокислотного фонда при ХАИ было показано в ряде экспериментальных исследований, результаты которых достаточно противоречивы. Внутривенное введение 25% раствора этанола в дозе 3,5 г/кг в течение 14 суток сопровождалось повышением уровня α -аминомасляной кислоты в плазме крови крыс [4]. В другом исследовании алкогольная интоксикация в течение 14 суток приводила к снижению уровня лизина, а также повышению уровней пролина и α -аминомасляной кислоты в плазме [6]. Снижение уровня лизина может объясняться тем, что эта аминокислота взаимодействует с ацетальдегидом, уровень которого при алкогольной интоксикации повышается [4]. Повышение уровня пролина может косвенно свидетельствовать о нарушении обмена белков стромы печени.

Парентеральное введение этанола крысам в дозах 2,5 и 5 г/кг в течение 14 суток приводило к увеличению в плазме уровня АРУЦ, глутамата, аланина, треонина, метионина, а также к дозозависимому снижению уровня таурина и фенилаланина [6]. Снижение уровня таурина, вероятнее всего, обусловлено ингибированием ферментов метаболизма его предшественников – метионина и цистеиновой кислоты.

Установлено, что алкогольная интоксикация в течение 1,5 месяцев сопровождается повышением суммарного количества аминокислот плазмы крови крыс преимущественно за счёт заменимых АК [7]. В частности, отмечается повышение уровня пролина, аланина, изолейцина, тенденция к повышению уровня тирозина и этаноламина, а также снижение уровня треонина. При этом соотношение разветвлённые / ароматические аминокислот, являющееся показателем степени поражения печени, снижалось. Было также показано повышение уровня АРУЦ и

снижение уровня аланина в плазме крыс, подвергнутых хронической алкоголизации [8]. Выдвинуто предположение, что интоксикация этанолом сопровождается снижением внутриклеточного редокс потенциала, что подтверждается значительным повышением соотношения лактат / пируват. Углеводородные скелеты для синтеза аланина в мышцах происходят из продукта гликолиза пирувата. В условиях значительного снижения редокс-потенциала происходит изменение соотношения лактат-пируват с последующим снижением доступности углеродного скелета последнего для синтеза аланина [4].

Хроническая алкогольная интоксикация сопровождается повышением уровня триптофана в плазме крови крыс вследствие ингибирования активности печеночной триптофанпирролазы [9]. ХАИ в течение 14 недель сопровождалась снижением уровней гистидина, глицина, метионина, 3 - метилгистидина, соотношения АРУЦ/ААК и повышением уровня тирозина в плазме крови [7]. У бабуинов, хронически получавших алкоголь в дозе, составлявшей 50% от калоража диеты, через 8-12 недель уровень АРУЦ и α -аминомасляной кислоты повышался [10].

В клинических исследованиях также было показано отсутствие единого паттерна дисбаланса в фонде аминокислот плазмы крови при ХАИ. Установлено, что в плазме крови алкоголиков повышено содержание глутамата и снижен уровень метионина и АРУЦ [11]. После нагрузки этанолом у алкоголиков в плазме повышается уровень метионина, изолейцина, лейцина и снижается уровень серина и глицина [12]. Значительно более высокий уровень свободного триптофана (на 117%), а также общего триптофана (на 49%) в плазме отмечен у больных алкоголизмом по сравнению со здоровыми субъектами [13].

Показано, что у алкоголиков, употреблявших алкоголь на протяжении 2-4 недель на фоне адекватной диеты отмечается повышение уровня АРУЦ и α -аминомасляной кислоты [14]. Через 2 недели после прекра-

щения потребления алкоголя уровень данных показателей нормализовался. Выделяют несколько основных причин вызывающих увеличение в крови АРУЦ при хронической алкогольной интоксикации: 1) снижение потребления циркулирующих аминокислот печенью или другими тканями; 2) повышение интенсивности протеолиза в тканях; 3) уменьшение использования аминокислот плазмы для синтеза белков. Повышение уровня АРУЦ может быть обусловлено нарушением их метаболизма в мышцах, в частности нарушения процесса их дезаминирования до кетокислот [3]. АРУЦ и α -аминомасляная кислота метаболизируются в мышцах, причем АРУЦ могут служить источником энергии для скелетных мышц. Поскольку ХАИ приводит к снижению уровня метаболизма в скелетных мышцах, использование АРУЦ в качестве источника энергии снижается [4].

Имеются данные о снижении уровня АРУЦ в плазме у пациентов с алкогольной зависимостью. Так, например, у алкоголиков с длительным (более двух недель) дефицитом белков в диете обнаружено снижение уровня валина, лейцина, изолейцина и α -аминомасляной кислоты по сравнению с пациентами без дефицита белков в диете [15]. Через 4 суток после прекращения приема алкоголя наблюдалось существенное увеличение уровня α -аминомасляной кислоты, а также тенденция к повышению уровня валина, лейцина и изолейцина. Повидимому, дефицит белков в диете приводит к снижению уровня АРУЦ и α -аминомасляной кислоты, в то время как хроническое употребление алкоголя – к повышению уровня этих АК. При этом степень снижения АРУЦ и α -аминобутирата зависит от тяжести и длительности дефицита пищевых белков [16]. Проблема белковой недостаточности актуальна у больных алкоголизмом, поскольку, с одной стороны, алкоголь изокалорийно заменяет пищу и снижает потребность в ней, а с другой – эти пациенты часто не имеют достаточно средств для полноценного и качественного питания [7].

Прекращение поступления алкоголя в организм после хронической алкогольной интоксикации приводит к развитию синдрома отмены этанола (СОЭ), характеризующегося комплексом физиологических и соматоневрологических нарушений [4]. 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 [17].

Установлено, что СОЭ после форсированной алкоголизации приводит к повышению содержания таурина, аланина, метионина и гистидина, а также снижению уровня цистатионина и соотношения заменимых аминокислот к незаменимым в плазме крови [6]. Комплексная оценка содержания свободных аминокислот плазмы при различной степени тяжести СОЭ и в динамике его развития у больных алкоголизмом показала, что при поступлении у пациентов с легким СОЭ в плазме крови отмечалось повышение уровней таурина, серина, глицина, валина, фенилаланина, α -аминомасляной кислоты, аланина, а также снижение уровня глутаминна. У пациентов с тяжелой формой СОЭ отмечалось повышение в плазме уровня глицина, фенилаланина, α -аминомасляной кислоты, аммиака, а также снижение уровня глутаминна и лизина [5].

На 8 сутки СОЭ существенных изменений в фоне аминокислот плазмы в обеих группах пациентов не наблюдалось, кроме снижения уровня α -аминомасляной кислоты до контрольных значений в обеих группах. Полной нормализации содержания АК плазмы крови не отмечалось даже на 45 сутки стандартной терапии. С точки зрения авторов тесная корреляция между уровнем α -аминомасляной кислоты и тяжестью состояния больных, а также нормализация ее уровня в ходе дезинтоксикационной терапии позволяет считать это соединение биохимическим маркером злоупотребления алкоголем [5].

Результаты клинического исследования, в котором приняли участие лица, страдающие алкогольной зависимостью, показали, что накануне развития алкогольного абстинентного синдрома соотношение свободного триптофана в плазме к сумме концентраций аминокислот, с которыми триптофан конкурирует за общие пути транспорта в головной мозг, выросло на 111% [18]. Причем увеличение этого соотношения произошло за счет роста уровня триптофана, а не за счет снижения уровня конкурирующих аминокислот. Следует отметить, что соотношение концентрации триптофана в плазме к концентрации конкурирующих АК является более точным предиктором доступности триптофана мозгу, нежели собственно уровень триптофана. С другой стороны, в эксперименте показано снижение уровня триптофана в плазме при СОЭ из-за повышения активности печеночной триптофан-пирролазы, индуцированной повышением уровня кортизола [19].

Печень играет ключевую роль в обеспечении аминокислотного гомеостаза в организме, поскольку в ней происходят процессы трансаминирования и дезаминирования аминокислот, а также синтез белков [20]. Поэтому естественно, что нарушение функции печени сопровождается выраженным нарушением белкового обмена. На момент госпитализации у пациентов с острым алкогольным гепатитом был снижен уровень большинства заменимых и незаменимых аминокислот [21]. Снижение уровня аминокислот плазмы отмечалось у пациентов без алкогольного поражения печени, хотя степень снижения была менее выражена. Возможным объяснением изменения аминокислот у пациентов обеих групп может быть снижение потребления белков с пищей, поскольку пациенты с алкогольной зависимостью потребляли значительно меньше белков накануне госпитализации.

У пациентов с алкогольным гепатитом/циррозом отмечено значительное повышение уровня метионина в плазме, в то время как уровень глицина, аланина, фе-

нилаланина и АРУЦ значительно снижен. Сниженный уровень фенилаланина в плазме отмечался также у пациентов с алкогольным стеатозом [22]. Схожий профиль аминокислот плазмы выявлен также у пациентов с хроническим активным гепатитом неалкогольной этиологии, с первичным билиарным циррозом печени [23].

Характерно, что снижение уровня АРУЦ и пролина в плазме отмечается даже у пациентов с минимальными, потенциально обратимыми нарушениями функции печени [17]. Сниженный уровень АРУЦ у пациентов с поражением печени различной этиологии может быть обусловлен гиперинсулинемией, которая развивается вследствие снижения катаболизма гормона в печени [23]. Однако этот фактор не может объяснить снижение уровня АРУЦ у пациентов с незначительными нарушениями функции печени. В одном из исследований было показано, что нарушения пула аминокислот более выражено у пациентов с алкогольным поражением печени по сравнению с поражением печени иной этиологии [18]. При этом было установлено, что у пациентов с алкогольной болезнью печени в плазме отмечается повышение уровня гамма-аминомасляной кислоты, метионина, фенилаланина и снижение уровня изолейцина, лейцина, валина, лизина [17].

Соотношение суммы АРУЦ к сумме фенилаланина и тирозина в плазме было ниже нормы у пациентов с алкогольным циррозом печени, а также у пациентов с хроническим активным гепатитом и первичным билиарным циррозом печени [16]. В тоже время было установлено, что у алкоголиков с сопутствующим алкогольным стеатозом и фиброзом повышен уровень АРУЦ и снижен уровень аланина в плазме [18]. Установлено, что у алкоголиков без сопутствующего поражения печени, так же как и у пациентов с алкогольным циррозом печени в плазме крови повышается уровень ароматических аминокислот и метионина [10]. На основании этого делается вывод, что нарушение профиля аминокислот плаз-

мы отмечается у всех алкоголиков вне зависимости от наличия сопутствующего поражения печени.

Профиль аминокислот плазмы крови пациентов с алкогольным поражением печени может отличаться от такового у пациентов без алкогольного поражения печени вследствие метаболических последствий поражения печени, независимых от прямых метаболических эффектов этанола. Поражение печени ассоциируется с изменением соотношения инсулин/глюкагон, что приводит к снижению уровня гликогенных аминокислот, повышению экстрапеченочного захвата АРУЦ и нарушению метаболизма ароматических и серосодержащих аминокислот в печени [5]. Влияние поражения печени на уровень аминокислот плазмы иллюстрируется при сравнении уровня α -аминомасляной кислоты у пациентов с алкогольным поражением печени и без него. Повышенный уровень α -аминомасляной кислоты был предложен в качестве маркера алкоголизма [4], однако данный показатель не является надежным индикатором алкоголизма у пациентов с алкогольным поражением печени. Различия в профиле аминокислот между двумя группами пациентов обусловлены преимущественно нарушением

функции печени, поскольку обе группы были схожи по уровню потребления алкоголя и пищевому статусу (потребления белков). Сниженный уровень в плазме лизина, отмечающийся у больных с алкогольным поражением печени, считается одним из патогенетических факторов, вызывающих нарушение белоксинтетической функции в этом органе.

Таким образом, хроническая алкогольная интоксикация сопровождается значительными нарушениями в содержании аминокислот плазмы крови. Литературные данные относительно аминокислотного дисбаланса в плазме крови при ХАИ достаточно противоречивы. Наиболее часто отмечаются сдвиги в уровне АРУЦ, ароматических аминокислот, аланина, метионина, и α -аминомасляной кислоты. Характер аминокислотного дисбаланса при ХАИ зависит от тяжести и длительности дефицита пищевых белков, степени выраженности алкогольного поражения печени и других факторов. Вариабельность аминокислотного фонда плазмы крови при ХАИ не позволяет использовать уровень аминокислот в качестве биохимического маркера алкогольной зависимости.

Литература:

1. Разводовский Ю.Е. Роль врачей общей практики в профилактике зависимостей. *Медицинские новости*. 2001; 11: 29–32.
2. Разводовский Ю.Е., Кандрычын С.В. Алкоголь как фактор гендерного градиента уровня самоубийств в Беларуси. *Девиянтология*. 2018; 2 (2): 25–30.
3. Разводовский Ю.Е. Биологические маркеры алкоголизма: современное состояние и перспективы использования. *Научный форум. Сибирь*. 2019; 5 (1): 79–81.
4. Островский Ю.М., Островский С.Ю. Аминокислоты в патогенезе, диагностике и лечении алкоголизма. Минск: Наука і тэхніка, 1995. 280 с.
5. Нефёдов Л.И. Аминокислоты и их производные в патогенезе и лечении поражений печени. *Весці АН Беларусі. Сер. хім. навук*. 1997; 2: 39–48.
6. Козловский А.В., Разводовский Ю.Е., Островский С.Ю. Нарушения обмена аминокислот при алкоголизме Международная научная конференция, посвященная 40-летию Гродненского государственного медицинского института, 7–8 окт. 1998 г., Гродно: сб. материалов. Гродно, 1998. Ч. 2. С. 37.
7. Разводовский, Ю. Е. Аминокислоты в патогенезе и лечении алкоголизма LAP LAMBERT Acad. Publ. 2013. 156 с.
8. Шейбак В. М. Обмен свободных аминокислот и КоА при алкогольной интоксикации. Гродно, 1998. 152 с.
9. Badawy A.A. Tryptophan metabolism in alcoholism. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1999; 467: 265–272.
10. Shaw S. Alcohol induced changes of amino acid metabolism. *Leber Magen Darm*. 1978; 8 (5): 265–270.
11. Shaw S.C., Lieber S. Plasma amino acids in alcoholic: nutritional aspects. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1983; 7 (1): 22–27.
12. Shaw S., Lieber S. Plasma amino acid abnormalities in the alcoholic, respective role of alcohol, nutrition and liver injury. *Gastroenterol.* 1978; 74: 677–681.
13. Morgan Y.M. Plasma ratio of valine, leucine and isoleucine to phenylalanine and tyrosine in liver disease. *Gut*. 1978; 19: 1068–1073.
14. Gyamfi M.A. The pathogenesis of ethanol versus methionine and choline deficient diet-induced liver injury. *Biochem. Pharmacol.* 2008; 75 (4): 981–995.

15. Shepard B.D., Tuma P. L. Alcohol-induced protein hyperacetylation: mechanisms and consequences. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15 (10): 1219–1230.
16. Siegel F.L., Roach M.K., Pomeroy L.R. Plasma amino acids pattern in alcoholism the effects of ethanol loading. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1964; 51: 605–611.
17. Fisher J. E. The role of plasma amino acids in hepatic encephalopathy. *Surgery.* 1975; 78: 276–290.
18. Nakajima T., Murayama N. Metabolic abnormalities of amino acids in patients with alcoholic liver damage. *Nippon Rinsho.* 1992; 50 (7): 1609–1613.
19. Lieber C.S. Alcohol: its metabolism and interaction with nutrients. *Ann. Rev. Nutr.* 2000; 20: 395–430.
20. Suzuki H. Influence of alcohol on branched-chain amino acid / tyrosine molar ratio in patients with cirrhosis. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1998; 22 (3): 137–140.
21. Majumdar N. Changes in amino acids patterns in chronic patients during ethanol withdrawal syndrome: their clinical implications. *Med. Hypotheses.* 1982; 12 (3): 239–251.
22. Diehl A.M.E. Changes in plasma amino acids during sobriety in alcoholic patients with and without liver disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 1986; 44: 453–460.
23. Andresen-Streichert H., Müller A., Glahn A., Skopp G., Sterneck M. Alcohol biomarkers in clinical and forensic contexts. *Dtsch Arztebl Int.* 2018; 115: 309–315.

BLOOD PLASMA AMINO ACIDS AS POTENTIAL BIOCHEMICAL MARKERS OF ALCOHOLISM

Y.E. Razvodovsky

Institute biochemistry of biologically active substances Academy of science of Belarus, Grodno, Republic of Belarus; yury_razvodovsky@mail.ru

Abstract:

This paper discusses the prospects for using blood plasma amino acids as biochemical markers of alcoholism. An analysis of the literature data showed that chronic alcohol intoxication (CHAI) is accompanied by significant disturbances in the content of amino acids in the blood plasma. Shifts in the level of branched hydrocarbon amino acids (BCAA), aromatic amino acids, alanine, methionine, and α -amino butyric acid are most often noted. The nature of the amino acid imbalance in CAI depends on the severity and duration of dietary protein deficiency, the severity of alcoholic liver damage, and other factors. The variability of the blood plasma amino acid pool in CAI does not allow the use of amino acid levels as a reliable biochemical marker of alcohol dependence.

Keywords: alcohol dependence, amino acids, biochemical markers

Финансирование: Данное исследование не имело финансовой поддержки.
Financing: The study was performed without external funding.

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest: The author declares no conflict of interest.

Статья поступила / Article received: 14.06.2022. Принята к публикации / Accepted for publication: 28.07.2022.

Для цитирования: Разводовский Ю.Е. Аминокислоты плазмы крови как потенциальные биохимические маркеры алкоголизма. *Академический журнал Западной Сибири.* 2022; 18 (2): 7-12.
DOI: 10.32878/sibir.22-18-02(95)-7-12

For citation: Razvodovsky Y.E. Blood plasma amino acids as potential biochemical markers of alcoholism. *Academic Journal of West Siberia.* 2022; 18 (2): 7-12. DOI: 10.32878/sibir.22-18-02(95)-7-12 (In Russ)