

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

УДК 547.262.099:612.398

3.3.3 Патологическая физиология

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3.1 EDN: AGBEPE

ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ НА АМИНОКИСЛОТНЫЙ ФОНД ПЛАЗМЫ КРОВИ**© Разводовский Ю.Е.¹, Смирнов В.Ю.², Дорошенко Е.М.², Шуриберко А.В.¹,
Переверзев В.А.³**¹ГП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси» 230009,
Республика Беларусь, Гродно, пл. А. Тызенгауза, 7²УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, 230009, Гродно,
ул. Горького, 80³Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск,
пр. Дзержинского, 83*Резюме*

Цель. Изучить особенности фонда аминокислот и их производных плазмы крови людей с различным уровнем потребления алкоголя.

Методика. Определена концентрация аминокислот и их производных в образцах крови 50 мужчин и 50 женщин в возрасте 15-65 лет. Кровь была получена из лаборатории медицинского консультативного центра, куда она поступила для рутинного биохимического анализа. Анализ аминокислот и их дериватов проводился на хроматографе Agilent 1100 методом обращенно-фазной хроматографии. Статистическая обработка данных производилась с помощью программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США).

Результаты. Установлено, что в плазме крови злоупотребляющих алкоголем мужчин содержание глутаминовой кислоты выше, в то время как уровень глутамината ниже по сравнению с абстинентами. Кроме того, в плазме крови злоупотребляющих алкоголем мужчин отмечен более высокий уровень таурина по сравнению с умеренно пьющими. В плазме крови женщин, злоупотребляющих алкоголем, установлено повышенное содержание цистеинсульфината и глутатиона по сравнению с абстинентами, а также уровня таурина – по сравнению с умеренно пьющими. В плазме крови умеренно пьющих выше содержание фосфосерина и симметричного диметиларгинина (SDMA) по сравнению с абстинентами.

Заключение. Обнаружены нарушения аминокислотного фонда плазмы крови, зависящие от уровня потребления алкоголя. Злоупотребление алкоголем вызывает изменения в содержании ряда аминокислот и их производных как у мужчин, так и у женщин. Выявлены гендерные особенности влияния уровня потребления алкоголя на аминокислотный фонд плазмы крови. Умеренное потребление алкоголя вызывает аминокислотный дисбаланс в плазме крови женщин, не оказывая влияния на содержание аминокислот и их производных в плазме крови мужчин.

Ключевые слова: потребление алкоголя, аминокислоты, плазма крови

**EFFECT OF ALCOHOL CONSUMPTION LEVEL ON BLOOD PLASMA AMINO ACID POOL
Razvodovsky Y.E. ¹, Smirnov V.Y. ², Doroschenko E.M. ², Schuriberko A.V. ¹, Pereverzev V.A.³**¹State Enterprise "Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy
of Sciences of Belarus" 7, Tysengause St., 230009, Grodno, Republic of Belarus²Grodno State Medical University, 80, Gorky St., 220116, Grodno, Republic of Belarus³Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinsky Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus

Abstract

Objectives. To study the features of the stock of amino acids and their derivatives in the blood plasma of people with different levels of alcohol consumption.

Methods. The concentration of amino acids and their derivatives in blood samples of 50 men and 50 women aged 15-65 years was determined. The blood was obtained from the laboratory of the medical advisory center, where it was submitted for routine biochemical analysis. The analysis of amino acids and their derivatives was carried out on an Agilent 1100 chromatograph using reverse phase chromatography. Statistical data processing was performed using the Statistica 10.0 program for Windows (StatSoft, Inc., USA).

Results. It has been established that in the blood plasma of men who abuse alcohol, the content of glutamic acid is higher, while the level of glutamine is lower compared to abstinent men. In addition, in the blood plasma of men who abuse alcohol, higher levels of taurine were noted compared to moderate drinkers. In the blood plasma of women who abuse alcohol, an increased content of cysteine sulfinate and glutathione was found in comparison with abstinent, as well as in the level of taurine – in comparison with moderate drinkers. In the blood plasma of moderate drinkers, the content of phosphoserine and symmetrical dimethylarginine (SDMA) is higher than in abstinence drinkers.

Conclusion. Abnormalities of the amino acid fund of blood plasma, depending on the level of alcohol consumption, were found. Alcohol abuse causes changes in the content of a number of amino acids and their derivatives in both men and women. Gender features of the influence of the level of alcohol consumption on the amino acid fund of blood plasma were revealed. Moderate alcohol consumption causes an amino acid imbalance in the blood plasma of women, without affecting the content of amino acids and their derivatives in the blood plasma of men.

Keywords: alcohol consumption, amino acids, blood plasma

Введение

Концентрация свободных аминокислот в плазме крови является одним из наиболее важных показателей промежуточного обмена [1]. Она отражает баланс между поступлением аминокислот в кровь из пищи и тканей в результате расщепления белков и транспортом аминокислот из крови в ткани, где они используются, в том числе, для синтеза белков [3]. Соотношения концентраций отдельных аминокислот в биологических жидкостях и тканях являются интегральной характеристикой метаболизма, а специфичность изменений их концентраций при конкретных патологиях позволяет выявлять нарушения активности определенных ферментных систем [1]. Хроническая алкогольная интоксикация сопровождается аминокислотным дисбалансом в плазме крови, который обусловлен недостаточным поступлением с пищей, ухудшением всасывания незаменимых аминокислот, а также нарушением функции печени [4]. Характер аминокислотного дисбаланса при хронической алкогольной интоксикации зависит от целого ряда факторов, включая тяжесть и длительность дефицита пищевых белков, а также степень выраженности алкогольного поражения печени [4, 9]. Наиболее часто отмечаются сдвиги в уровне аминокислот с разветвленной углеводородной цепью, ароматических аминокислот, аланина, метионина, и α -аминомасляной кислоты [5]. Несмотря на то, что состояние фонда аминокислот плазмы крови при различных режимах экспериментальной алкоголизации достаточно хорошо изучено [1, 4], в литературе отсутствуют сведения относительно содержания аминокислот в плазме крови людей с различным уровнем потребления алкоголя.

Цель исследования – изучить особенности фонда свободных аминокислот и их производных плазмы крови людей с различным уровнем потребления алкоголя.

Методика

Определена концентрация аминокислот и их производных в образцах крови 50 мужчин и 50 женщин в возрасте 15-65 лет. Кровь была получена из лаборатории медицинского консультативного центра, куда она поступила для рутинного биохимического анализа. Анализ аминокислот и их дериватов проводился на хроматографе Agilent 1100 методом обращенно-фазной хроматографии с предколоночной дериватизацией о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой в Na-боратном буфере [8]. Стратификация по уровню

потребления алкоголя проводилась с использованием концентрации прямого биохимического маркера злоупотребления алкоголем фосфатидилэтанола (FE). Определение концентрации фосфатидилэтанола осуществляли с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии – тандемной масс-спектрометрии (ВЭЖХ – МС) [5]. Дискриминация по уровню потребления алкоголя осуществлялась согласно следующим пороговым уровням концентрации фосфатидилэтанола: абстиненты (практически не употребляющие алкоголь) < 0,05 мкмоль/л (36,26 нмоль/мл); умеренно пьющие: 36,27 – 217,54 нмоль/мл; злоупотребляющие алкоголем: злоупотребляющие > 0,3 мкмоль/л (217,55 нмоль/мл). Фосфатидилэтанол является надежным биохимическим маркером злоупотребления алкоголем, обладающим высокой чувствительностью и специфичностью [6].

Статистическая обработка данных производилась с помощью программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США). Применялись методы описательной статистики, корреляционный анализ. При нормальности распределения и гомогенности дисперсий проводился параметрический дисперсионный анализ с попарным сравнением групповых средних тестом Тьюки. В случае нарушения условий применимости параметрического дисперсионного анализа использовался его непараметрический аналог – дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса. Для попарных сравнений при нарушении только гомогенности дисперсий использовался непараметрический тест Геймса-Хоувелла, а в случае нарушения как нормальности, так и гомогенности дисперсий использовался непараметрический тест Стила-Двасса.

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что в плазме крови злоупотребляющих алкоголем мужчин содержание глутаминовой кислоты выше, а уровень глутамин – ниже по сравнению с абстинентами. Кроме того, в плазме крови злоупотребляющих алкоголем мужчин отмечен более высокий уровень таурина по сравнению с умеренно пьющими (табл. 1).

Таблица 1. Содержание аминокислот и их производных в плазме крови мужчин и женщин с различным уровнем потребления алкоголя.

Показатель	Абстиненты	Умеренно пьющие	Злоупотребляющие
Мужчины:			
Глутамат	623 (423/755)	634 (500/885)	821 (776/849)*
Глутамин	1252±32,3	1104±80,7	1001±81,6*
Таурин	264±27,4	194±18,3	291±23,9†
Женщины:			
Фосфосерин	0,512 (0,417/0,633)	0,713 (0,625/1,08)*	0,755 (0,488/0,938)
Цистеинсульфинат	0,246 (0,194/0,585)	0,553 (0,222/0,806)	0,872 (0,587/1,16)*
Глутатион	6,32 (5,84/7,52)	5,35 (4,35/8,7)	11,3 (7,37/13,3)*†
Глутамат	631 (559/861)	504 (413/576)*	640 (408/832)
Глутамин	980 (878/1166)	1247 (1118/1341)*	1088 (1009/1256)
Таурин	251 (143/322)	209 (143/263)	300 (192/373)†
SDMA	0,782 (0,691/0,884)	0,965 (0,789/1,15)*	0,867 (0,738/1,14)

Примечание: * – $p < 0,05$ по отношению к абстинентам, † – $p < 0,05$ по отношению к умеренно пьющим

Анализ корреляционных связей показывает наличие сильной корреляции между содержанием метионина и таурина у абстинентов, которая исчезает у умеренно пьющих и злоупотребляющих алкоголем (табл. 2). Также у абстинентов обнаружена сильная положительная связь между содержанием фенилаланина и тирозина, которая сохраняется у умеренно пьющих, и исчезает у злоупотребляющих алкоголем. В группе злоупотребляющих алкоголем отмечается появление сильной положительной связи между содержанием фосфатидилэтанола и гамма-аминомасляной кислоты (рис. 1). В группе абстинентов также имеет место отрицательная корреляция между фосфатидилэтанолом и фенилаланином, которая исчезает у умеренно пьющих и злоупотребляющих алкоголем лиц (табл. 2).

Таблица 2. Корреляционные связи между отдельными аминокислотами в плазме крови мужчин и женщин с различным уровнем потребления алкоголя.

Показатель	Абстиненты	Умеренно пьющие	Злоупотребляющие
Мужчины			
метионин-таурин	0,753*	-0,217	0,257
Фенилаланин-тирозин	0,695*	0,676*	0,252
фосфатидилэтанол - фенилаланин	-0,7*	-0,368	-0,0153
фосфатидилэтанол - ГАМК	-0,0204	-0,00681	0,745*
Женщины			
метионин-таурин	-0,16	-0,0325	0,644*
Триптофан-тирозин	0,793*	-0,262	0,361
Фенилаланин-тирозин	0,768*	0,469	0,533
Фенилаланин-триптофан	0,709*	-0,423	-0,343
Изолейцин-валин	0,801*	0,81*	0,341
лейцин-изолейцин	0,931*	0,821*	0,465
фосфатидилэтанол - цитруллин	0,424	-0,152	0,643*

Примечание: * – $p < 0,05$ по отношению к абстинентам, † – $p < 0,05$ по отношению к умеренно пьющим

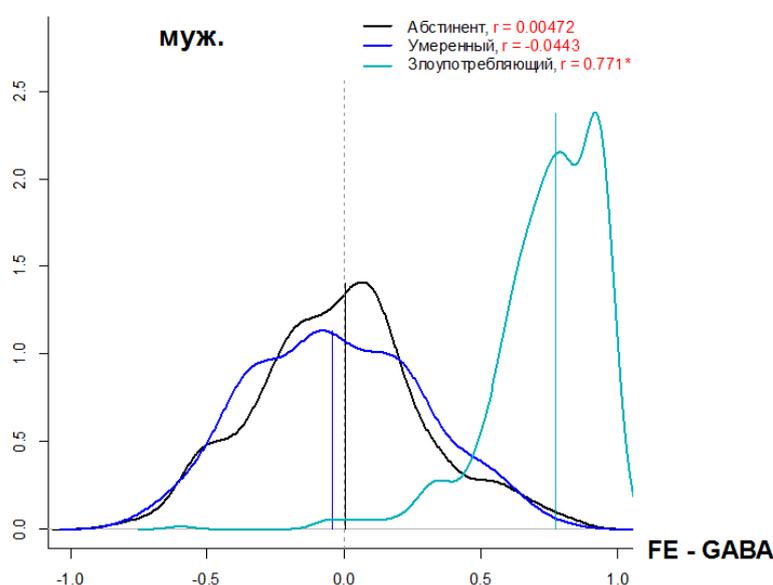


Рис. 1. Корреляция между содержанием фосфатидилэтанола (FE) и гамма-аминомасляной кислоты (GABA) в плазме крови мужчин с разным уровнем потребления алкоголя (Здесь представлено распределение бутстреппированных коэффициентов корреляции ($N=500$) и значение коэффициентов корреляции Пирсона)

Повышение уровня глутаминовой кислоты в плазме крови злоупотребляющих алкоголем мужчин согласуется с результатами предыдущих исследований. В частности, установлено, что экспериментальная алкогольная интоксикация в течение двух недель приводит к увеличению содержания глутамата в плазме крови [6]. Повышенный уровень этой аминокислоты также был обнаружен в плазме крови лиц, страдающих алкогольной зависимостью [2]. Снижение уровня глутамата в плазме крови злоупотребляющих алкоголем согласуется с результатами исследования, в котором было показано снижение содержания данной аминокислоты у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью [2]. Ранее было установлено, что уровень таурина в плазме крови растет на фоне экспериментальной форсированной алкоголизации [5], а также у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью [4]. Повышение уровня таурина в плазме крови злоупотребляющих алкоголем мужчин, наряду с исчезновением корреляции между таурином и метионином, может свидетельствовать о нарушении обмена серосодержащих аминокислот. Нарушение корреляции между фенилаланином и тирозином в плазме крови злоупотребляющих алкоголем может быть следствием нарушения метаболизма ароматических аминокислот в печени.

В плазме крови женщин, злоупотребляющих алкоголем, установлено повышенное содержание цистеинсульфината и глутатиона по сравнению с абстинентами, а также уровня таурина – по сравнению с умеренно пьющими. В плазме крови умеренно пьющих выше содержание фосфосерина и симметричного диметиларгина (SDMA) по сравнению с абстинентами. Рост уровня цистеинсульфината у злоупотребляющих алкоголем женщин может говорить об ускорении потока серосодержащих аминокислот по диоксигеназному пути, а рост уровня восстановленного глутатиона – об ускорении превращений серосодержащих аминокислот по пути транссульфурирования, несмотря на неизменный уровень цистатионина. В тоже время, наличие положительной корреляции между уровнями метионина и таурина может означать ускорение превращений серосодержащих аминокислот на всех этапах, включая трансметилирование. Рост уровня фосфосерина у умеренно пьющих женщин может свидетельствовать о деградации мембранных фосфолипидов. Наличие положительной корреляции между уровнями глутамата и глутатиона у злоупотребляющих алкоголем женщин, возможно, является следствием активации гамма-глутамильного цикла, т.е. транспорта в клетку и биотрансформации веществ, содержащих аминогруппу. Следует отметить появление положительной корреляции между фосфатидилэтанолом и цитруллином в плазме крови женщин, злоупотребляющих алкоголем (табл.2). Кроме того, у злоупотребляющих алкоголем женщин наблюдается нарушение взаимосвязей ароматических аминокислот и АРУЦ.

Результаты настоящего исследования согласуются с литературными данными, которые свидетельствуют о том, что хроническая алкогольная интоксикация вызывает дисбаланс в фонде аминокислот плазмы крови. Полученные результаты позволяют говорить о том, что отдельные аминокислоты и их производные можно рассматривать в качестве биохимических маркеров злоупотребления алкоголем. Выявлены гендерные особенности влияния уровня потребления алкоголя на аминокислотный фонд плазмы крови. Злоупотребление алкоголем вызывает изменения уровней глутаминовой кислоты и глутамина в плазме крови мужчин, в то время как в плазме крови женщин изменяется содержание цистеинсульфината и глутатиона. Изменения в содержании таурина в зависимости от уровня потребления алкоголя у мужчин и женщин были схожими (рис. 2).

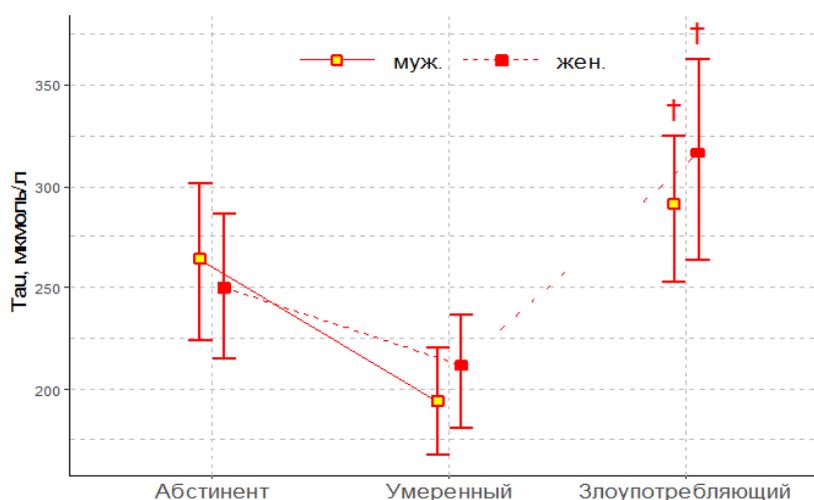


Рис. 2. Содержание таурина в плазме крови мужчин и женщин с разным уровнем потребления алкоголя

Следует также отметить, что умеренное потребление алкоголя не оказывает влияния на уровень аминокислот в плазме крови мужчин, однако вызывает аминокислотный дисбаланс в плазме крови женщин. Обнаружена гендерная специфика корреляции содержания биохимического маркера фосфатидилэтанола в крови и уровнем отдельных аминокислот и их производных. В частности, у злоупотребляющих алкоголем мужчин уровень фосфатидилэтанола положительно коррелирует с уровнем гамма-аминомасляной кислоты, в то время как у женщин данный показатель коррелирует с уровнем цитруллина.

Выводы

1. Обнаружены нарушения аминокислотного фонда плазмы крови, зависящие от уровня потребления алкоголя. Злоупотребление алкоголем вызывает изменения в содержании ряда аминокислот и их производных как у мужчин, так и у женщин.
2. Выявлены гендерные особенности влияния уровня потребления алкоголя на аминокислотный фонд плазмы крови. Умеренное потребление алкоголя вызывает аминокислотный дисбаланс в плазме крови женщин, не оказывая влияния на содержание аминокислот и их производных в плазме крови мужчин.
3. Изменения в содержании аминокислот плазмы крови, злоупотребляющих алкоголем, могут быть следствием нарушения обмена серосодержащих и ароматических аминокислот.
4. Анализ корреляционных связей между фосфатидилэтанолом и отдельными аминокислотами может быть использован с целью повышения специфичности данного биохимического маркера злоупотребления алкоголем.

Литература (references)

1. Нефёдов Л.И. Аминокислоты и их производные в патогенезе и лечении поражений печени // Весті АН Беларусі. Сер. хім. навук. – 1997. – № 2. – С. 39-48. [Nefedov L.I. *Vesti AN Belarusi. Ser. Chim. Navuk.* Bulletin of Academy Science of Belarus. Iss. Chemic. Science. – 1997. – N2. – P. 39-48. (in Russian)]
2. Шейбак В.М. Обмен свободных аминокислот и КоА при алкогольной интоксикации – Гродно, 1998. – 152 с. [Scheiback V.M. *Grodno*, 1998. – 152 p. (in Russian)].
3. Островский Ю.М., Островский, С.Ю. Аминокислоты в патогенезе, диагностике и лечении алкоголизма. – Минск: Навука і тэхніка, 1995. – 280 с. [Ostrovsky Y.M., Ostrovsky Y.M. *Minsk: Navyka i technika*, 1995. – 280 p. (in Russian)]
4. Разводовский Ю.Е. Аминокислоты плазмы крови как потенциальные биохимические маркеры алкоголизма // Академический журнал Западной Сибири. – 2022. – Т.18, №2. – С. 7-12. [Razvadouski Y.E. *Academitsheskii jurnal Sapadnoy Sibiry.* Academic Journal of Western Siberia – 2022. – V.18, N2. – P. 7-12. (in Russian)]
5. Шуриберко А.В., Разводовский Ю.Е. Метод определения фосфатидилэтанола в крови // Академический журнал Западной Сибири. – 2022. – Т.18, №4. – С. 36-42. [Razvadouski Y.E., Schuriberko A.V. *Academitsheskii jurnal Sapadnoy Sibiry.* Academic Journal of Western Siberia – 2022. – V.18, N4. – P. 36-42. (in Russian)]
6. Razvodovsky Y.E. Phosphatidylethanol as a marker of alcohol abuse // *International Archives of Substance Abuse Rehabilitation.* – 2022. – V.4, N1. – P. 1-5.
7. Harris J.C., Leggio L., Farokhnia M. Blood biomarkers of alcohol use: a scoping review // *Current Addiction Reports.* – 2021. – N8. – P. 500-508.
8. Hashimoto E., Riederer P.F., Hesselbrock V.M. Consensus paper of the WFSBP task force on biological markers: Biological markers for alcoholism // *The World Journal of Biological Psychiatry.* – 2013. – N14. – P. 549-564
9. Siegel F.L., Roach M.K., Pomeroy L.R. Plasma amino acids pattern in alcoholism the effects of ethanol loading. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA.* – 1964. – N51. – P. 605-611.

Информация об авторах

Разводовский Юрий Евгеньевич – кандидат биологических наук, заведующий отделом медико-биологических проблем алкоголизма государственного предприятия «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси», Республика Беларусь. E-mail: razvodovsky@tut.by

Смирнов Виталий Юрьевич – кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: vit_sm@mail.ru

Дорошенко Евгений Михайлович – кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: vit_sm@mail.ru

Шуриберко Алексей Владимирович – заведующий сектором молекулярной генетики государственного предприятия «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси», Гродно, Республика Беларусь. E-mail: the_chemistry@tut.by

Переверзев Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: Pereverzev2010@mail.ru; PereverzevVA@bsmu.by

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 12.09.2023

Принята к печати 28.09.2023