

СООТНОШЕНИЕ МЕЖДУ ОБМЕНОМ БИОГЕННЫХ АМИНОВ И ОКИСЛИТЕЛЬНЫМ
СТРЕССОМ ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ ДЕЛИРИИ, ОТЯГОЩЕННОМ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ

*Константин Александрович Бабин, Дмитрий Борисович Виноградов,
Борис Васильевич Изаровский*

*Челябинская областная клиническая наркологическая больница,
454007, г. Челябинск, ул. 40 лет Октября, д.36, e-mail: cimes8@meil.ru*

Реферат. У пациентов с алкогольным делирием, осложненным полинейропатией, исследовались содержание биогенных моноаминов в крови и моче, активность тромбоцитарной моноаминоксидазы-В, трибулиновая активность мочи и содержание продуктов свободно-радикального окисления. Установлено, что выраженность дисбаланса между содержанием биогенных аминов в крови и уровнем их экскреции, а также окислительного стресса при алкогольном делирии зависит от наличия полинейропатии.

Ключевые слова: алкогольный делирий, моноамины, MAO, трибулиновая активность мочи, свободнорадикальное окисление

RELATIONSHIP BETWEEN CONTENT OF BIOGENIC
AMINES AND OXIDATIVE STRESS UNDER DELIRIUM
TREMENS, AGGRAVATED BY POLYNEUROPATHY

Konstantin A. Babin, Dmitry B. Vinogradov,
Boris V. Izarovsky

Chelyabinsk Regional Clinical Drug Treatment Hospital,
454007, Chelyabinsk, 40th October Anniversary, 36,
e-mail: cimes8@meil.ru

In patients with delirium tremens complicated by polyneuropathy there were studied the content of biogenic monoamines in blood and urine, activity of platelet monoamine oxidase-B (MAO-B), tribulin activity of urine and the level of free radical oxidation. It was found that the magnitude of the imbalance between the content of biogenic amines in the blood and their level of excretion, as well as oxidative stress at delirium tremens depends on polyneuropathy.

Key words: delirium tremens, monoamines, MAO, tribulin activity of urine, free radical oxidation

При хроническом алкоголизме прогноз в отношении жизни и трудоспособности во многом определяется степенью выраженности интеллектуально-мнестических и соматоневрологических нарушений [1, 2, 16]. Эти нарушения предопределены развитием нейропатологических состояний, клинически верифицируемых как алкогольная энцефалопатия и алкогольная полинейропатия – проявлений процесса нейро-

деструкции [14]. В основе любого типа периферической полинейропатии лежит аксональная дегенерация [8, 14], зачастую сопряженная с развитием оксидативного стресса [11]. Известно, что гиперактивация адренергических механизмов и нейрогуморальной дисрегуляции при алкогольном делирии сопровождается активацией свободнорадикального окисления [1, 3, 12, 17].

Таким образом, оксидативный стресс, сопровождающий гиперактивацию симпатико-адреналовой системы при алкогольном делирии, может являться причиной развития периферической полинейропатии. Однако взаимосвязи между нарушениями обмена биогенных аминов и уровнем окислительного стресса при полинейропатиях, сопровождающих алкогольный делирий, остаются неизученными. Между тем установление причин и особенностей развития оксидативного стресса, сопутствующего нейропатологическим состояниям при алкогольном делирии, может способствовать разработке новых диагностических, а также профилактических и лечебных алгоритмов, направленных на ограничение частоты и выраженности интеллектуально-мнестических и соматоневрологических нарушений.

В условиях отделения неотложной наркологической помощи Челябинской областной клинической наркологической больницы были обследованы 43 пациента мужского пола в возрасте 23–55 лет с алкоголизмом IIб-IIIа стадии. Включение пациентов, госпитализированных по поводу алкогольного делирия, в исследование производилось в течение первых трех часов госпитализации после верификации диагноза и констатации наличия полинейропатии с помощью частотной диагностической электронейромиографии с использованием аппарата «Амплипульс-5» после консультации невролога. В соответствии с указанными критериями выборка обследованных была

СООТНОШЕНИЕ МЕЖДУ ОБМЕНОМ БИОГЕННЫХ АМИНОВ И ОКИСЛИТЕЛЬНЫМ СТРЕССОМ ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ ДЕЛИРИИ, ОТЯГОЩЕННОМ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ

подразделена на 2 группы с алкогольным делирием, который в одной группе сопровождался выраженной сопутствующей алкогольной периферической полинейропатией (АДсН, n=20), в другой – был без нее (АДбН, n=23). В контрольную группу вошли 10 условно здоровых мужчин.

оценивали флюориметрическим методом по реакции с о-фталевым диальдегидом на анализаторе биожидкостей «ФЛЮОРАТ-02-АБЛФ-Т» [7]. Трибулиновую активность мочи определяли по степени угнетения MAO-активности стандартизованного препарата митохондрий печени крысы [4].

Таблица

Некоторые показатели обмена биогенных аминов при алкогольном делирии, осложненном полинейропатией

Показатели	Контроль (n=11)	Алкогольный делирий АДбН (n=23)	Алкогольный делирий с полинейропатией АДсН (n=20)
Кровь			
Серотонин (мкг/мл)	0,53±0,091	0,58±0,041	0,8±0,07* **
Адреналин (нг/мл)	1,73±0,48	5,89±0,37*	4,16±0,63* **
Норадреналин (нг/мл)	1,37±0,24	2,76±0,96	3,7±0,14*
Дофамин (нг/мл)	1,44±0,31	2,92±0,18*	5,37±0,29* **
ДОФА (нг/мл)	0,88±0,068	4,96±0,21*	3,28±0,78* **
Активность MAO-Б тромбоцитов (нмоль/мл/мин)	3,04±0,25	3,38±0,67	3,56±0,47
Окислительная модификация белка (мкмоль/г белка)	2,82±0,46	16,71 ±2,11*	10,36±0,84* **
Кетодиены и сопряженные триены (е.о.и.)	0,252±0,11	0,051±0,011*	0,069±0,007*
Суточная моча			
Адреналин (мкг/сут)	5,47±0,42	29,35±3,88*	14,59±3,99* **
Норадреналин (мкг/сут)	21,19±2,13	187,36±13,47*	244,67±42,36 **
Дофамин (мкг/сут)	233,2±11,7	398,23±14,21*	584,95±12,18* **
ДОФА (мкг/сут)	26,38±2,13	54,81±4,21 *	63,27± 7,63*
Трибулиновая активность (%)	21,06±5,06	69,21±4,15*	73,12±8,78*

* Статистически значимые различия с контролем, ** между группами АДсН и АДбН.

В плазме крови по методике И.А. Волчгорского и соавт. [4] определялись содержание первичных (диеновых конъюгатов, E_{232}/E_{220}) и вторичных (кетодиенов и сопряжённых триенов, E_{278}/E_{220}) молекулярных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), которые выражали в единицах индекса окисления (е.и.о). По методике Е.Е. Дубининой и соавт. [6] в плазме крови также устанавливали содержание карбонилированных белков. Активность моноаминоксидазы-В тромбоцитов оценивали с помощью альдегидометрического метода, в качестве субстрата использовали солянокислый бензиламин [4]. Содержание катехоламинов (адреналин, норадреналин, дофамин и диоксифенилаланин – ДОФА) в крови и суточной моче находили флюориметрическим методом [7] на анализаторе биожидкостей «ФЛЮОРАТ-02-АБЛФ-Т» с предварительной адсорбцией на окиси алюминия и детектированием флуоресценции продуктов окисления. Содержание серотонина

Статистически значимые различия между двумя группами выявляли с помощью критерия Краскела–Уоллиса с использованием критерия Манна–Уитни (U). Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$. Статистические взаимосвязи изучали при помощи непараметрического корреляционного анализа, выполняя расчёт коэффициентов корреляции рангов по Спирмену (R_s) и Кенделлу (r_k). Все математические расчёты производились на персональном компьютере в среде Windows с помощью пакета прикладных программ Statistica for Windows, версия 6.0.

Установлено, что при алкогольном делирии, сопровождавшемся полинейропатией, повышалось содержание серотонина, дофамина, норадреналина и адреналина в крови по сравнению с контролем (см. табл.). Кроме того, наблюдалось увеличение содержания предшественника дофамина, 3,4-диоксифенилаланина (ДОФА). Для делирия без сопутствующей полинейропатии

было характерно повышение содержания дофамина и адреналина при одновременном возрастании содержания ДОФА. При этом уровни серотонина и дофамина у больных с сопутствующей полинейропатией (группа АДсН) были выше, а адреналина ниже, чем у больных алкогольным делирием без полинейропатии (группа АДбН).

Делирий также характеризовался повышением экскреции катехоламинов по сравнению с контролем (см. табл.). При этом в суточном объеме мочи в группе АДсН в 2,5 раза повысилась концентрация адреналина, в 10 раз – норадреналина и в 2 раза – дофамина, в группе АДбН – соответственно в 5 раз, в 9 раз и в 1,5 раза по сравнению с нормой. При этом в группе АДбН по сравнению с группой АДсН была повышена экскреция адреналина. По содержанию в моче других биогенных аминов статистически значимых различий между исследуемыми группами не обнаружено.

Несмотря на повышенный уровень биогенных аминов в крови и высокую их экскрецию, в группах больных не было обнаружено прироста активности тромбоцитарной MAO-B. Это кажется парадоксальным, так как данный фермент метаболизирует дофамин [5, 9], содержание которого было существенно повышено в этих группах. Кроме того, известно, что активность MAO-B часто коррелирует с активностью MAO-A, обеспечивающей биотрансформацию других биогенных аминов [13, 15]. Такой дисбаланс между уровнем субстратов и активностью ферментов, осуществляющих их биотрансформацию, может быть связан с высоким уровнем эндогенных ингибиторов MAO [4]. Установлено, что в моче больных групп АДсН и АДбН имел место одинаковый по выраженности прирост активности эндогенных ингибиторов MAO (трибулиновая активность мочи).

На фоне повышенного уровня биогенных аминов у больных двух групп отмечалось повышение окислительной модификации белков крови (см. табл.). Причем в группе АДбН эта тенденция имела более выраженный характер. Кроме того, в группах АДсН и АДбН наблюдалось снижение содержания молекулярных продуктов ПОЛ в крови, что проявлялось снижением содержания гептанрастворимых кетодиенов и сопряженных триенов (см. табл.).

Полученные данные демонстрируют дисбаланс между секрецией биогенных аминов и их окислительным дезаминированием: прирост содержания серотонина и дофамина не сопровождался пропорциональным увеличением активности тромбоцитарной MAO-B. Известно, что катехоламины, находящиеся в крови в высоких концентрациях в течение относительно длительного времени, подвергаются аутоокислению. В частности, адреналин окисляется до адренохрома [17], который, в свою очередь, может одновременно подавлять липопероксидацию и усиливать окислительную модификацию белков [10].

Следует обратить внимание на отсутствие корреляции между активностью тромбоцитарной MAO-B и показателями свободнорадикального окисления. В то же время известно, что тромбоцитарная MAO при алкогольном делирии во многом определяет направленность процессов свободнорадикального окисления [3]. Этот факт свидетельствует о том, что у пациентов данных групп окислительный стресс реализуется по MAO-независимым механизмам. Следовательно, есть основания для гипотезы о том, что окислительный стресс при типичном делирии имеет адренохром-зависимый характер. Данные корреляционного анализа частично ее подтверждают.

ВЫВОДЫ

1. При типичном делирии наблюдается одновременное повышение содержания биогенных аминов в крови и их экскреции. Выраженность этих изменений зависит от наличия полинейропатии.

2. При делирии с сопутствующей полинейропатией, а также при ее отсутствии нарушение баланса между содержанием биогенных аминов и уровнем их окислительного дезаминирования связано с накоплением в организме эндогенных ингибиторов MAO.

3. Окислительный стресс при алкогольном делирии с сопутствующей полинейропатией, а также при ее отсутствии проявляется в повышении уровня карбонилированных белков при одновременном снижении содержания молекулярных продуктов ПОЛ. Однако при типичном делирии без нейропатии окисление белков выражено в большей степени.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Анохина И.П. Нейробиологические аспекты алкоголизма // Вестн. АМН СССР. 1988. Т. 3. С. 21–28.
2. Альтшулер, В.Б., Абдуллаев Т.Ю. Клинические особенности алкоголизма у больных с патологией печени // Вопросы наркологии. 2001. Т. 1. С. 33–41.
3. Виноградов Д.Б., Бабин К.А., Изаровский Б.В. и др. Соотношение между уровнем биогенных аминов, активностью тромбоцитарной MAO-B и свободнорадикальным окислением в условиях алкогольного делирия // Наркология. 2013. №3. С. 49–52.
4. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейликман В.Э. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск, 2000. 167 с.
5. Горкин В.З., Овчинникова Л.Н. Система аминоксидаз: современные достижения в исследованиях природы, функций и их нарушений // Биомедицинская химия. 1993. Т. 39, №4. С. 2–10.
6. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А. и др. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод её определения // Вопр. мед. химии. 1995. № 41. С. 24–26.
7. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М.: Медпресс-информ, 2004. – 464 с.
8. Таганович А.Д., Олецкий О.И., Котович И.Л. Патологическая биохимия. М.: Бином-М, 2013. 447с.
9. Anthenelli R.M., Tipp J., Li T.K. et al. Platelet monoamine oxidase activity in subgroups of alcoholics and controls: results from the collaborative study on the genetics of alcoholism // *Alcoholism: Clinical and Experimental*. 1998. Vol. 22, №3. P. 598–604.
10. Costa V.M., Silva R., Ferreira L.M. et al. Oxidation process of adrenaline in freshly isolated rat cardiomyocytes: formation of adrenochrome, quinoproteins, and GSH adduct // *Chem. Res. Toxicol.* 2007.Aug. Vol. 20(8). P. 1183–1191.
11. Goldstein D.S. Biomarkers, mechanisms, and potential prevention of catecholamine neuron loss in Parkinson disease // *Advances in pharmacology (San Diego, Calif.)*. 2012. T. 68. C. 235–272.
12. Gleason O.C. Delirium // *Am. Fam. Physician*. 2003. № 67. P. 1027–1034.
13. Oreland L. Platelet monoamine oxidase, personality and alcoholism: the rise, fall and resurrection // *Neurotoxicol.* 2004. N 25. P. 79–28.
14. Shuchardt V. Alcohol and the peripheral nervous system // *Ther Umsch*. 2000. Vol. 57(4). P. 169–196.
15. Ucar G., Demir B., Yabanoglu S., Ulug B. Correlation Between Platelet Monoamine Oxidase Activity and Serotonin Content in Alcoholism Subtypes // *FABAD J. Pharm. Sci.* 2004. N29. 159–167.
16. Virkkunen M.A., Eggert M., Rawlings R., Linnoila M. Prospective follow-up of alcoholic violent offenders and fire setters // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1996. N 53. P. 523–529.
17. Yu P.M., Tipton K., Boulton A.A. Current neurochemical and pharmacological aspects of biogenic amines // *Prog. Brain Res*. 1995. N106. P. 85–90.

1. Anokhina I.P. *Vestn. AMN SSSR*. 1988. Vol. 3. pp. 21–28. (in Russian)
2. Al'tshuler V.B., Abdullaev T.Yu. *Voprosy narkologii*. 2001. Vol. 1. pp. 33–41. (in Russian)
3. Vinogradov D.B. Babin K.A., Izarovskii B.V., Tseilikman V.E., Sinitiskii A.I., Shatrova Yu.M. *Narkologiya*. 2013. №3. pp. 49–52. (in Russian)
4. 4. Volchegorskii I.A., Dolgushin I.I., Kolesnikov O.L., Tseilikman V.E. *Eksperimental'noe modelirovanie i laboratornaya otsenka adaptivnykh reaktivnoy organizma*. Chelyabinsk, 2000. 167 p. (in Russian)
5. Gorkin V.Z., Ovchinnikova L.N. *Biomeditsinskaya khimiya*. 1993. Vol. 39, №4. pp. 2–10.
6. Dubinina E.E., Burmistrov S.O., Khodov D.A. et al. *Vopr. med. khimii*. 1995. № 41. pp. 24–26. (in Russian)
7. Kamyshnikov V.S. *Spravochnik po kliniko-biokhimicheskim issledovaniyam i laboratornoi diagnostike*. Moscow: Medpress-inform, 2004. 464 p. (in Russian)
8. Taganovich A.D., Oletskii O.I., Kotovitch I.L. *Patologicheskaya biokhimiya*. Moscow: Binom-M, 2013. 447 p. (in Russian)
9. Anthenelli R.M., Tipp J., Li T.K. et al. Platelet monoamine oxidase activity in subgroups of alcoholics and controls: results from the collaborative study on the genetics of alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental*. 1998. Vol. 22, №3. pp. 598–604.
10. Costa V.M., Silva R., Ferreira L.M. et al. Oxidation process of adrenaline in freshly isolated rat cardiomyocytes: formation of adrenochrome, quinoproteins, and GSH adduct. *Chem. Res. Toxicol.* 2007.Aug. Vol. 20(8). P. 1183–1191.
11. Goldstein D.S. Biomarkers, mechanisms, and potential prevention of catecholamine neuron loss in Parkinson disease. *Advances in pharmacology (San Diego, Calif.)*. 2012. Vol. 68. pp. 235–272.
12. Gleason O.C. Delirium. *Am. Fam. Physician*. 2003. № 67. pp. 1027–1034.
13. Oreland L. Platelet monoamine oxidase, personality and alcoholism: the rise, fall and resurrection. *Neurotoxicol.* 2004. N 25. P. 79–28.
14. Shuchardt V. Alcohol and the peripheral nervous system. *Ther Umsch*. 2000. Vol. 57(4). pp. 169–196.
15. Ucar G., Demir B., Yabanoglu S., Ulug B. Correlation Between Platelet Monoamine Oxidase Activity and Serotonin Content in Alcoholism Subtypes. *FABAD J. Pharm. Sci.* 2004. N29. 159–167.
16. Virkkunen M.A., Eggert M., Rawlings R., Linnoila M. prospective follow-up of alcoholic violent offenders and fire setters. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1996. N 53. pp. 523–529.
17. Yu P.M., Tipton K., Boulton A.A. Current neurochemical and pharmacological aspects of biogenic amines. *Prog. Brain Res*. 1995. N 106. pp. 85–90.

Поступила 20.11.13.