

УДК 616.89-008.441.13: 612-092.18

УРОВЕНЬ ЦЕРУЛОПЛАЗМИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ АБСТИНЕНТНОМ СИНДРОМЕ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА

Ефременко Е.С., Жукова О.Ю., Чигринский Е.А., Семочкин А.В.

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения РФ, Омск, e-mail: bx-osma@mail.ru

Многочисленный фактический материал позволяет говорить о том, что при алкоголизме, помимо собственно развития психической и физической зависимости от этилового алкоголя, происходят необратимые структурные, метаболические, функциональные изменения в отношении различных органов и систем. Интенсифицированная в условиях алкогольной зависимости продукция веществ свободнорадикальной природы сопряжена с повреждением нервных структур, кардиомиоцитов, клеток легких, печени и других внутренних органов. Сведения о недостаточности функциональной активности ферментативного и неферментативного потенциала клеток при алкогольной болезни определяют поиск возможностей внешнего воздействия с целью увеличения эффективности функционирования компонентов эндогенной антиоксидантной системы. В статье описывается влияние применения этилметилгидроксипиридина сукцината на уровень церулоплазмина в сыворотке крови больных алкоголизмом, находящихся в состоянии алкогольной абстиненции. Выявленные изменения свидетельствуют о воздействии этилметилгидроксипиридина сукцината на содержание церулоплазмина в крови при алкогольной зависимости.

Ключевые слова: алкоголь, алкоголизм, этанол, церулоплазмин, алкогольный абстинентный синдром, алкогольная абстиненция, антиоксиданты

THE LEVEL OF CERULOPLASMIN IN BLOOD SERUM DURING ALCOHOL WITHDRAWAL IN THE APPLICATION OF ETHYLMETHYLGIDROXYPYRIDINE SUCCINATE

Efremenko E.S., Zhukova O.Yu., Chigrinski E.A., Semochkin A.V.

Federal State Funded Educational Institution for Higher Education Omsk State Medical University

Ministry of Public Health, Omsk, e-mail: bx-osma@mail.ru

Intensified in the conditions of alcohol addiction products substances free radical nature associated with damage to neural structures, cardiomyocytes, lung cells, liver and other internal organs. Information on failure of functional activity of enzymatic and non-enzymatic potential of cells in alcoholic disease determines the search capabilities of external influence with the purpose of increase of efficiency of functioning of components of the endogenous antioxidant system. The article describes the impact of the application ethylmethylhydroxypyridine succinate on the level of ceruloplasmin in blood serum during alcohol withdrawal. Changes indicate ethylmethylhydroxypyridine succinate primary influence on the content of ceruloplasmin in the blood during alcohol dependence.

Keywords: alcohol, alcoholism, ethanol, glutathione, antioxidants, glutathione peroxidase, glutathione reductase, alcohol withdrawal syndrome, alcohol withdrawal

Многочисленный фактический материал позволяет говорить о том, что при алкоголизме, помимо собственно развития психического и физической зависимости от этилового алкоголя, происходят необратимые структурные, метаболические, функциональные изменения в отношении различных органов и систем. Интенсифицированная в условиях алкогольной зависимости продукция веществ свободнорадикальной природы сопряжена с повреждением нервных структур, кардиомиоцитов, клеток легких, печени и других внутренних органов. Сведения о недостаточности функциональной активности ферментативного и неферментативного потенциала клеток при алкогольной болезни определяют поиск возможностей внешнего воздействия с целью увеличения эффективности функцио-

нирования компонентов эндогенной антиоксидантной системы.

Как и при многих нозологических формах, в условиях алкогольной болезни значимость оценки терапевтических влияний повышается в наиболее критический период развития алкоголизма – период становления алкогольного абстинентного синдрома, являющегося кардинальным критерием сформированной зависимости.

Важной точкой влияния лекарственных средств являются компоненты эндогенной антиоксидантной системы клеток, в состав которой входит церулоплазмин. Оценка синтетических препаратов антиоксидантного действия сохраняется значимой [3] в плане воздействия на собственные функциональные резервы организма [4] и в отношении формирования мер профилактики алкоголизма [5].

В связи с этим, целью данной работы явилась оценка влияния этилметилгидроксипиридина сукцината на динамику уровня церулоплазмина в сыворотке крови больных алкоголизмом, находящихся в состоянии алкогольной абстиненции.

Задачи исследования

1. Выяснить уровень церулоплазмина в сыворотке крови в динамике развития алкогольного абстинентного синдрома;

2. Оценить содержание церулоплазмина в сыворотке крови при алкогольном абстинентном синдроме на фоне применения препарата с действующим веществом – этилметилгидроксипиридин сукцинат.

Материалы и методы исследования

Для формирования представлений о влиянии этилметилгидроксипиридина сукцината (препарат «Мексидол») на динамику уровня церулоплазмина при алкогольном абстинентном синдроме нами было проведено определение содержания церулоплазмина методом Равина в сыворотке крови пациентов с диагнозом «Психические и поведенческие расстройства в результате употребления алкоголя, средняя стадия. Синдром активной зависимости. Состояние отмены, неосложненное, средней степени тяжести», (F.10.242, F.10.302). Были сформированы группы больных, у которых взятие крови для исследования проводилось в 1 (группа AAC1, $n = 9$), 3 (группа AAC3, $n = 15$), 5 (группа AAC5, $n = 13$) и 7 сутки после поступления в стационар (группа AAC7, $n = 12$). Группу сравнения (группа К, $n = 9$) составили условно здоровые лица аналогичной возрастной категории. Для оценки влияния этилметилгидроксипиридина сукцината (препарат «Мексидол») на содержание церулоплазмина в сыворотке крови были сформированы группы больных, в лечении которых в дополнение к стандартной схеме использовали «Мексидол», который вводили внутримышечно в течение семи суток с момента поступления больных в стационар в дозе 100 мг 2 раза в сутки. Взятие крови у этих пациентов проводилось в первые (группа AAC1 + М, $n = 11$), третьи (группа AAC3 + М, $n = 10$), пятые (группа AAC5 + М, $n = 10$), седьмые (группа AAC7 + М, $n = 10$) сутки лечения.

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) (для двух независимых выборок) и Вилкоксона (W) для связанных выборок.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе полученных данных обнаружено снижение уровня церулоплазмина в сыворотке крови на 3 сутки развития алкогольной абстиненции на 30 % ($pU < 0,01$) по сравнению с группой контроля, содер-

жание церулоплазмина в этот срок составило 241,2 (204,6; 301,6) мг/л. В первые, пятые, седьмые сутки пребывания пациентов в стационаре уровень церулоплазмина был повышен по сравнению с группой здоровых доноров и составил, соответственно, 402,8 (332,2; 47,3) мг/л ($pU < 0,05$), 441,8 (391,8; 478,5) мг/л ($pU < 0,05$), 442,9 (391,9; 543,4) мг/л ($pU < 0,05$).

Оценка влияния этилметилгидроксипиридина сукцината на уровень церулоплазмина выявила, что концентрация данного белка повышена в группе AAC1 + М на 12,5 % по отношению к группе AAC1 ($pW = 0,048$). В группе AAC7 + М содержание церулоплазмина в сыворотке крови увеличено по отношению к группе здоровых лиц на 33,6 % ($pU = 0,002$). Уровень церулоплазмина в данных группах составил 459,9 (424,2; 497,7) мг/л и 344,4 (334,7; 386,6) мг/л, соответственно. Статистически значимых изменений в содержании церулоплазмина в группах AAC3 + М и AAC5 + М по отношению к группе условно здоровых лиц не отмечается.

Медь-содержащий белок глобулиновой фракции с каталитической активностью в отношении ионов меди – церулоплазмин – был выделен в 1948 году Холмбергом и обнаружен у рыб, рептилий, птиц, млекопитающих. Однако, только в организме человека церулоплазмин может испытывать влияние мощного воздействия этилового спирта вне условий, сопряженных с моделированием алкогольной ситуации. В этом случае на первый план выходят возможности изменения эффективности его антиоксидантного действия, так как он расценивается в качестве основного внеклеточного антиоксиданта.

Показано, что *in vitro* ни сам этанол, ни ацетальдегид не оказывают влияния на уровень церулоплазмина [10]. Следовательно, можно предполагать, что повышение уровня церулоплазмина в крови при алкогольном абстинентном синдроме *in vivo* могут быть связаны с другими факторами.

Этими факторами, вероятно, являются:

а) алкоголь-индуцированная гиперпродукция различных свободнорадикальных субстанций;

б) повышение содержания ионов меди в крови, что, по данным Karkrainen P. et al. (1988), положительно коррелирует с потреблением алкоголя;

в) дефицит внутриклеточного восстановленного глутатиона при алкогольной абстиненции [2];

г) дезорганизация цитоплазматических мембран при алкоголизации с последующим нарушением поглощения церуло-

плазмина из крови, что подтверждается информацией о нарушении структурной организации мембран клеток, имеющих рецепторы для церулоплазмينا.

Вероятным механизмом роста концентрации церулоплазмينا может быть стимуляция его синтеза из-за увеличения скорости транскрипции, пусковым фактором которого рассматривается выраженный дефицит глутатиона [9]. В ранее проведенных исследованиях нами отмечено повышение показателей свободнорадикального окисления и нарушение согласованного функционирования энзиматических компонентов антиоксидантной системы у больных алкоголизмом на 3 сутки развития алкогольной абстиненции [1], что может быть predisполагающим событием для уменьшения высокой стабильности церулоплазмينا к повреждающему действию свободных радикалов и указывает на значительную модификацию оксидативного статуса в ранние сроки развития алкогольной абстиненции и необходимость учета динамики параметров антиоксидантного статуса при лечении алкоголизма.

В отношении мембранотропного действия алкоголя имеются сведения Tobin S.J. et al. (2014) об изменении структуры белков цитоплазматической мембраны фибробластов в результате обработки клеток этанолом. По сообщению Maturu P. et al. (2015), модификация при воздействии этилового спирта происходит также и с белками мембраны эритроцитов, что приводит к изменению флюидизации мембраны и морфологическим нарушениям. Повреждение мембранных белков клеток Купфера показано Goto M. (1993) на примере влияния алкоголя на вольтаж-зависимые кальциевые каналы.

Снижение уровня церулоплазмينا в крови на 3 сутки пребывания пациентов в стационаре может быть связано с повреждающим действием свободных радикалов в отношении структуры церулоплазмينا. Инкубация церулоплазмينا в среде, генерирующей пероксидные радикалы, вызывала агрегацию белка и снижение его ферроксидазного действия [7].

У животных отмечается снижение уровня церулоплазмينا при моделировании алкогольной зависимости [8]. Повышение содержания церулоплазмينا в сыворотке крови человека при развитии алкогольной абстиненции можно рассматривать с позиций положительных компенсаторных реакций. Данное обстоятельство может быть связано с тем, что, вероятно, под влиянием периодического поступления субстрата (этилового алкоголя) в значительных дозах

могли произойти адаптационные изменения в плане синтеза и регуляции активности белка для более эффективного противодействия избытку образованных при хронической алкогольной интоксикации свободных радикалов. В тоже время имеются данные Gerli G. et al. (1992) об отсутствии отличий уровня сывороточного церулоплазмينا у пациентов с выраженной алкогольной болезнью печени от цифр контрольной группы здоровых доноров, что свидетельствует о нарушении синтеза данного белка и неэффективности внеклеточной линии антиоксидантной защиты организма в условиях алкогольной зависимости.

Присутствуют сведения Voekel E. et al. (1978) о том, что блокирование индометацином биосинтеза простагландина E2 вызывает одновременное снижение концентрации данного эйкозаноида и церулоплазмينا при моделировании канцероматозных процессов. Во время отсутствия фармакологического эффекта индометацина отмечалось одновременное увеличение плазменных уровней простагландина E2 и церулоплазмينا. Внутривенная инфузия простагландина E1 вызывает у человека, по информации Whicher J. et al. (1984), увеличение концентрации разных острофазовых белков, в том числе церулоплазмينا. Эти данные свидетельствуют о возможном паракринном регуляторном влиянии эйкозаноидов на биосинтез церулоплазмينا.

Изменения действия, синтеза и уровня эйкозаноидов происходят и при оценке воздействия этилового алкоголя на регуляторные эффекты производных арахидоновой кислоты. Исследования Antonisamy P. et al. (2015) показали, что в условиях этанол-индуцированного язвенного повреждения тканей желудка наблюдается значительное увеличение уровня простагландина E2 в тканях желудка. Также усиленное высвобождение простагландина E2 из клеток с последующим развитием его тканевого дефицита отмечалось Cebral E. et al. (2007) при исследовании действия этилового спирта на беременных мышах. В связи с этим можно предполагать, что в условиях измененного уровня и регуляторного влияния эйкозаноидов при алкоголизации происходят изменения содержания и функциональной активности церулоплазмينا.

Данные работ Daffada A. et al. (1999), Conley L. et al. (2005), Persichini T. et al. (2010), касающиеся цитокиновой регуляции биосинтеза церулоплазмينا, свидетельствуют о стимулирующем действии интерлейкина -1 α , интерлейкина-1 β и интерлейкина-6 на клеточную продукцию церулоплазмينا, соответственно. При этом

Yuuiik K. et al. (2016) показано, что возможно подавление эффектов интерлейкина-1 β этанолом, посредством ингибирования индуцибельной изоформы NO-синтазы, проявляемое и при абстинентном состоянии, согласно сведениям Doremus-Fitzwater T. et al. (2014). Этими же авторами выявлено противоположное направление влияния этанола в отношении интерлейкина-6. Полученный фактический материал может явиться основой объяснения пониженного и повышенного уровня церулоплазмينا в настоящем исследовании в группах больных, в схеме лечения которых отсутствовал препарат «Мексидол».

Производные этилметилгидроксипиридина относят к группе гетероароматических антиоксидантов [6]. Оценка применения этилметилгидроксипиридина сукцината в условиях алкогольной абстиненции показала, что уровень церулоплазмينا в плазме крови в группах ААСЗ + М и ААС5 + М соответствует значениям контрольной группы условно здоровых лиц. Полученные данные могут свидетельствовать о стабилизирующем действии препаратов группы производных гидроксипиридина на внеклеточный антиоксидантный статус при алкогольном абстинентном синдроме.

Выводы

Характеристика динамики сывороточного уровня церулоплазмينا у больных алкоголизмом, находящихся в состоянии алкогольной абстиненции, видится значимым критерием как для оценки эффективности функционирования эндогенной антиоксидантной системы организма, а также является важной точкой направленного, экзогенного воздействия лекарственных препаратов.

Список литературы

1. Ефременко Е.С. Модификация обмена глутатиона при алкогольной абстиненции / Ефременко Е.С.,

Высокогорский В.Е., Лопухов Г.А. // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7, № 2. – С. 184-186.

2. Ефременко Е.С. Свободнорадикальное окисление при развитии алкогольной абстиненции / Е.С. Ефременко, В.Е. Высокогорский // Омский научный вестник. – 2008. – № 1 (65). – С. 53-56.

3. Кольтовер В.К. Антиоксидантная биомедицина: от химии свободных радикалов к системно-биологическим механизмам // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2010. – № 1. – С. 37-43.

4. Курзанов А.Н. Клинико-физиологические аспекты диагностики функциональных резервов организма / А.Н. Курзанов, Н.В. Заболотских, А.М. Мануйлов // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – № 6 (55). – С. 73-77.

5. Петрова М.Н. Динамика госпитализаций пациентов с хроническим панкреатитом алкогольной этиологии в г. Якутске после принятия мер по профилактике алкоголизма на государственном уровне // Международный журнал экспериментального образования. – 2014. – № 8-3. – С. 70-73.

6. Попова О.А. Сравнительная характеристика хондропротекторных свойств водорастворимых антиоксидантов Мексидол и ТС-13 / О.А. Попова, А.В. Сахаров, А.А. Макеев, А.Е. Просенко, Н.В. Канадинцева // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 10-1. – С. 119-124.

7. Kang J., Kim K., Choi S., Kwon H., Won M. Oxidative modification of human ceruloplasmin by peroxyl radicals / J. Kang, K. Kim, S. Choi, H. Kwon, M. Won // Biochim. Biophys. Acta. – 2001. – V. 1568. – Issue 1. – P. 30-36.

8. Miniuk K., Moniuszko-Jakoniuk J., Kulikowska E., Omieljanuk N. The interactions of copper, lead and ethanol in rats: effects on some biochemical parameters of blood / K. Miniuk, J. Moniuszko-Jakoniuk, E. Kulikowska, N. Omieljanuk // Pol. J. Pharmacol. Pharm. – 1989. – V. 41. – Issue 3. – P. 273-280.

9. Tapryal N., Mukhopadhyay C., Mishra M., Das D., Biswas S. Glutathione synthesis inhibitor butathione sulfoximine regulates ceruloplasmin by dual but opposite mechanism: Implication in hepatic iron overload / N. Tapryal, C. Mukhopadhyay, M. Mishra, D. Das., S. Biswas // Free Radic. Biol. Med. – 2010. – V. 48. – Issue 11. – P. 1492-1500.

10. Zgorzyk I., Fogel W. Ethanol-induced alterations in ceruloplasmin activity / I. Zgorzyk, W. Fogel // Pol. J. Pharmacol. Pharm. – 1984. – V. 36. – Issue 6. – P. 625-631.