

УДК 616.153.455.04:577.11+616.12  
©Коллектив авторов

## ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АЗОТИСТОГО ОБМЕНА ПРИ ОСТРОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У КРЫС С АЛЛОКСАНОВЫМ ДИАБЕТОМ

*Н.В. Жаркова\*, П.П. Потапов, А.Ю. Стельмах*

Ярославская государственная медицинская академия, 150000, Ярославль,  
ул. Революционная, д. 5; тел.: (0852) 73-86-30; факс: (0852) 72-91-42, 30-50-13;  
эл. почта: yarbiochimic@newmail.ru

Острая алкогольная интоксикация у крыс с аллоксановым диабетом сопровождается увеличением концентрации мочевины, мочевой кислоты и уменьшением содержания свободных аминокислот в сыворотке. При этом в печени экспериментальных животных повышается активность глутаматдегидрогеназы, АМР-деаминазы, тирозинаминотрансферазы.

**Ключевые слова:** острая алкогольная интоксикация, экспериментальный диабет, печень, азотистый обмен.

**ВВЕДЕНИЕ.** При сахарном диабете увеличивается распад белков и использование аминокислот для окисления и глюконеогенеза [1, 2]. Алкоголь подавляет секрецию инсулина, повышает резистентность клеток-мишеней к этому гормону, увеличивает катаболизм белков и, таким образом, может потенцировать нарушения обмена, характерные для сахарного диабета, что значительно ухудшает течение заболевания [3, 4]. Настоящая работа посвящена исследованию уровня субстратов и активности ферментов азотистого обмена при острой алкогольной интоксикации (ОАИ) у животных с аллоксановым сахарным диабетом.

**МЕТОДИКА.** Эксперименты проведены на 115 белых крысах-самцах массой 220-250 г. Экспериментальный сахарный диабет создавали путём двукратного введения 5% раствора аллоксана внутривентриально в дозе 135 мг/кг. Интервал между инъекциями составил 12 дней. Развитие сахарного диабета контролировали, определяя концентрацию глюкозы в крови. Острую алкогольную интоксикацию (ОАИ) вызывали внутривентриальной инъекцией 25% этанола в дозе 4 г/кг натощак (18-20 ч голодания). Животные были разделены на 5 групп. 1-ая и 2-ая группа - исходно здоровые крысы, у которых вызывали ОАИ, 3-я группа – животные, обследованные на 30-е сутки после первого введения аллоксана, 4-ая и 5-ая группа – животные, у которых вызывали ОАИ на 30-е сутки аллоксанового диабета. Одновременно с подопытными животными каждой группы были обследованы интактные крысы (контроль). Подопытных животных 1-ой и 4-ой групп декапитировали через 2 ч после введения алкоголя. В этот момент концентрация алкоголя, которую определяли с помощью газового хроматографа “Кристалл 5000.2”, в крови была более, чем в 30 раз выше, чем у контрольных животных ( $p < 0,01$ ). Подопытных животных 2-ой и 5-ой групп декапитировали через 6 ч после инъекции этанола. В этот момент концентрация алкоголя в крови была выше нормы в 10-13 раз ( $p < 0,01$ ). В сыворотке крови определяли уровень глюкозы, мочевины, мочевой кислоты и суммарное содержание свободных аминокислот [5]. В гомогенате печени определяли активность аланинаминотрансферазы (АлАТ, КФ 2.6.1.2), аспаратаминотрансферазы

\* - адресат для переписки

## АЗОТИСТЫЙ ОБМЕН ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У КРЫС

(АсАТ, КФ 2.6.1.1), глутаматдегидрогеназы (ГДГ, КФ 1.4.1.3) [6], тирозинаминотрансферазы (ТАТ, КФ. 2.6.1.5) [7], аденозинмонофосфатдезаминазы (АМФ-дезаминазы, КФ 3.5.4.6.), глутаминазы (КФ 3.5.1.2) [8]. Статистическую обработку проводили с использованием *t* критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Введение этанола здоровым животным и крысам с экспериментальным сахарным диабетом не вызывало значительного изменения гликемии в сравнении с исходным уровнем. При развитии ОАИ у животных 1-ой экспериментальной группы наблюдалось повышение концентрации мочевины, мочевой кислоты и уменьшение содержания свободных аминокислот в сыворотке крови (таблица). Через 6 ч после введения этанола исходно здоровым крысам (2-ая группа) было обнаружено увеличение концентрации мочевины в сыворотке крови, повышение активности ТАТ и ГДГ и снижение активности глутаминазы в печени.

*Таблица.* Концентрация метаболитов и активность ферментов при аллоксановом диабете и острой алкогольной интоксикации.

Показатель		1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	5 группа
Этанол	К	56±9	56±9	56±9	56±9	56±9
	О	1786±72**	740±44**	46±7	1908±105**	604±68**
Глюкоза	К	4,53±0,30	4,58±0,25	5,63±0,28	5,63±0,28	5,63±0,28
	О	5,34±0,44	4,71±0,38	12,48±0,52**	13,06±0,22**	12,69±0,16**
Мочевина	К	6,73±0,26	5,34±0,19	4,78±0,31	4,78±0,31	4,78±0,31
	О	8,02±0,41*	7,17±0,64*	10,55±0,61**	8,90±0,86**	9,46±1,40**
Амино- Кислоты	К	4,25±0,21	4,25±0,21	4,81±0,19	4,81±0,19	4,81±0,19
	О	3,50±0,18*	3,92±0,21	3,85±0,15**	3,54±0,28**	3,54±0,13**
Мочевая кислота	К	112±3	116±14	116±4	116±4	116±4
	О	140±5 **	129±9	123±2	207±7**	175±11**
АлАТ	К	22,1±3,1	22,1±3,1	29,2±2,6	29,2±2,6	29,2±2,6
	О	22,6±3,5	23,2±2,5	38,0±4,1	43,1±3,4**	34,8±2,1
АсАТ	К	24,6±2,8	24,6±2,8	24,1±1,1	24,1±1,1	24,1±1,1
	О	23,1±2,8	23,0±1,3	30,0±2,0*	22,8±0,01	26,3±1,2
ГДГ	К	1,76±0,20	1,76±0,20	2,05±0,18	2,05±0,18	2,05±0,18
	О	2,14±0,16	2,50±0,24*	1,43±0,17*	2,73±0,25*	2,75±0,22*
Глутаминидаза	К	634±22	634±22	626±53	626±53	626±53
	О	646±43	531±22*	807±74	360±60*	581±31
ТАТ	К	186±19	186±19	156±8	156±8	156±8
	О	202±9	281±16**	126±7**	170±5	209±3**
АМФ- дезаминаза	К	412±29	375±15	250±9	250±9	250±9
	О	524±47	326±22	257±16	238±11	343±15**

Примечание. Результаты представлены в виде средней ± ошибка средней. "К" - контроль, "О" - опыт. В каждой группе по 7-8 животных. Статистически достоверные по сравнению с контролем изменения обозначены: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ . Этанол - мг/л, глюкоза, мочевина, аминокислоты - ммоль/л; мочевая кислота - мкмоль/л; АлАТ, АсАТ, ГДГ - мкмоль×мин<sup>-1</sup>×г<sup>-1</sup> ткани; глутаминаза, ТАТ, АМФ-дезаминаза - нмоль×г ткани<sup>-1</sup>×мин<sup>-1</sup>.

В сыворотке крови подопытных животных 3-ей, 4-ой и 5-ой групп отмечено увеличение концентрации мочевины и уменьшение содержания свободных аминокислот. После введения алкоголя животным с экспериментальным сахарным диабетом в крови заметно нарастало содержание мочевой кислоты. Уровень метаболита в крови у крыс 4-ой и 5-ой группы был выше в сравнении с контролем ( $p < 0,02$ ) соответственно на 78% и 50%. При этом увеличение статистически достоверно и в сравнении с исходным состоянием ( $p < 0,02$ ).

При экспериментальном сахарном диабете (3-я группа) в печени у крыс была повышена активность АсАТ и снижена активность ТАТ и ГДГ. Через 2 ч после введения алкоголя таким животным (4-ая группа) активность ГДГ увеличивалась по сравнению с контролем и по сравнению с животными 3-ей группы, наблюдалось также повышение активности АлАТ в сравнении с контролем (+48%,  $p < 0,02$ ).

Через 6 ч после введения алкоголя животным с аллоксановым сахарным диабетом (5-я группа) активность АМР-дезаминазы, ГДГ и ТАТ увеличивалась по сравнению с контролем и по сравнению с животными 3-ей группы. Развитие ОАИ на 30-е сутки диабета сопровождалось падением активности глутаминазы. У подопытных животных 4-ой группы активность фермента была снижена на 42% по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ) и в 2,2 раза ( $p < 0,01$ ) по сравнению с исходным состоянием. У крыс 5-ой группы было обнаружено уменьшение активности глутаминазы (на 28%,  $p < 0,05$ ) в сравнении с исходным состоянием (3-я экспериментальная группа).

Изменения активности ТАТ, вероятно, связаны с колебаниями секреции глюкокортикоидов при сахарном диабете и ОАИ [2, 9]. Значительное повышение активности ГДГ и АМР-дезаминазы в печени, развивающееся через 6 ч после введения алкоголя крысам с сахарным диабетом, сочетается со снижением количества свободных аминокислот и увеличением содержания мочевины и мочевой кислоты в крови. Реакция, катализируемая АМР-дезаминазой, имеет отношение не только к процессам распада адениловых нуклеотидов, она играет существенную роль в непрямом дезаминировании аминокислот [10]. Поэтому наблюдаемые изменения следует расценивать как свидетельство увеличения процессов дезаминирования аминокислот и усиления катаболизма пуриновых нуклеотидов при ОАИ, вызываемой у животных с экспериментальным сахарным диабетом [10, 11]. Заметное снижение глутаминазной активности, характерное для ОАИ, может приводить к нарушению процессов утилизации транспортных форм аммиака в печени. Повышение распада аминокислот ограничивает субстратное обеспечение протеинсинтеза. Активация катаболизма пуриновых нуклеотидов увеличивает продукцию гипоксантина и ксантина, может, таким образом, обуславливать повышение образования пероксида водорода в ксантиноксидазной реакции и способствовать интенсификации свободнорадикальных процессов под действием алкоголя при сахарном диабете [12, 13].

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ.** Таким образом, острая алкогольная интоксикация, развивающаяся при сахарном диабете, приводит к увеличению процессов катаболизма аминокислот и пуриновых нуклеотидов и способна усугублять нарушения азотистого обмена, характерные для данного заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И. (2000) Диабетология, Медицина, М.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. (2003) Сахарный диабет. Руководство для врачей, Универсум Паблишинг, М.
3. Bell R.A., Mayer-Davis E.J., Martin M.A., D'Agostino R.B.Jr., Haffner S.M. (2000) Diabetes Care, **23**, 1630-1636.

## АЗОТИСТЫЙ ОБМЕН ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У КРЫС

4. *Beulens W.J., Beers R.M., Stolk R.P., Schaafsma G., Hendriks H.F.* (2006) *Obesity*, **14**, 60-66.
5. *Меньшиков В.В. (ред.)* (1987) *Лабораторные методы исследования в клинике*, Медицина, М.
6. *Прохорова М.И. (ред.)* (1982) *Методы биохимических исследований: Липидный и энергетический обмен*, Изд-во Ленинградского университета, Л.
7. *Левин Ф.Б.* (1969) *Вопр. мед. химии*, **15**, 315-317.
8. *Телушкин П.К., Ноздрачев А.Д., Потанов П.П.* (2006) *Пробл. эндокринол.*, **52**(1), 28-31.
9. *Conigrave K.M., Hu B.F., Camargo C.A., Stampfer M.J., Willett W.C., Rimm E.B.* (2001) *Diabetes*, **50**, 2390-2395.
10. *Merkler D.J., Wali A.S., Taylor J., Schramm V.L.* (1989) *J. Biol. Chem.*, **264**, 1422-21430.
11. *Stanley C.A.* (2009) *Am. J. Clin. Nutr.*, **90**, 862-866.
12. *Bondy S.C., Guo S.X.* (1994) *Eur. J. Pharmacol.*, **270**, 349-355.
13. *Demozay D., Rocchi S., Mas J.C., Grillo S., Pirola L., Chavey C., van Obberghen E.* (2004) *J. Biol. Chem.*, **279**, 6261-6270.

Поступила: 15. 06. 2010.

## THE EFFECT OF ACUTE ALCOHOL INTOXICATION ON SOME PARAMETERS OF NITROGENOUS METABOLISM IN RATS WITH ALLOXAN DIABETES

*N.V. Zharkova, P.P. Potapov, A.Yu. Stelmach*

Yaroslavl State Medical Academy, ul. Revoliutsionnaya, 5, Yaroslavl, 150000 Russia;  
tel.: (0852) 73-86-30; fax: (0852) 72-91-42, 30-50-13; e-mail: yarbiochimic@newmail.ru

Acute alcohol intoxication in rats with alloxan diabetes is accompanied by the increase of urea and uric acid and by the decrease in free fatty acids in serum. In the liver of experimental animals the increase of activity of glutamate dehydrogenase, AMP deaminase, and tyrosine transaminase was found.

**Key words:** acute alcoholic intoxication, experimental diabetes, liver, nitrogenous exchange.