

УРОВЕНЬ БИОГЕННЫХ АМИНОВ ПРИ АБСТИНЕНТНОМ СИНДРОМЕ И АЛКОГОЛЬНОМ ДЕЛИРИИ

А.Х. Мингазов¹, Д.Б. Виноградов², К.А. Бабин², Б.В. Изаровский²,
Н.А. Бохан³, Ю.М. Шатрова¹, О.Б. Цейликман⁴, И.В. Изаровская⁴

¹Южно-Уральский государственный медицинский университет,
г. Челябинск;

²Челябинская областная клиническая наркологическая больница,
г. Челябинск;

³НИИ психического здоровья, г. Томск;

⁴Южно-Уральский государственный университет, г. Челябинск

В ходе исследований установлено, что при алкогольном абстинентном синдроме и при алкогольном делирии наблюдаются противоположные тенденции по отношению к концентрации серотонина в крови и активности тромбоцитарной MAO. При абстинентном синдроме снижено содержание серотонина и понижена активность тромбоцитарной MAO-Б. При алкогольном делирии повышено содержание серотонина и увеличена активность MAO-Б.

Ключевые слова: абстинентный синдром, алкогольный делирий, серотонин, тромбоцитарная MAO-Б.

Введение. При хроническом алкоголизме отмена употребления этанола приводит к дестабилизации поведенческого стереотипа, сформированного на основе тормозных эффектов этанола, проявляющихся в его перmissiveм действии в отношении ГАМК-эргической системы [7, 11]. На этом фоне меняется баланс между биогенными аминами, непосредственно вовлеченными в регуляцию поведенческой активности. Клиническими проявлениями резкого прекращения приема алкоголя являются абстинентный синдром и алкогольный делирий [1, 2, 5, 11]. Серотонин является биогенным моноамином, который синтезируется в центральной нервной системе, где модулирует различные поведенческие функции, включая регуляцию сна, аппетита, ноцицепции, настроения, стресса и сексуального поведения [1].

Большую роль в патогенезе абстинентного синдрома и алкогольного делирия отводят изменению обмена катехоламинов, в первую очередь, дофамина, причём подчёркивается связь с нарушениями других нейромедиаторных и нейромодуляторных систем [7, 14, 15]. С нарушениями обмена дофамина связывают такие расстройства, как бред и галлюцинации при психотических состояниях различной этиологии [5]. Показано увеличение содержания дофамина в моче и крови больных по мере утяжеления абстинентного синдрома и достижение его максимума при развитии алкогольного делирия [2, 5, 7]. Основной путь метаболизма всех вышеупомянутых биогенных аминов – это их окислительное дезаминирование под действием моноаминоксидазы MAO [4]. Многие клинические особенности алкогольного делирия и абстинентного синдрома определяются соотноше-

нием между уровнем биогенных аминов и активностью MAO [1, 9, 10, 12–15]. В данном исследовании мы провели сравнительный анализ соотношения уровня биогенных аминов и активности тромбоцитарной MAO-Б у больных с абстинентным синдромом и алкогольным делирием.

Методика. Проведено клиничко-лабораторное обследование 77 больных мужского пола (средний возраст $64,9 \pm 15,2$ лет), проходивших лечение в наркологических стационарах области за 2011–2012 годы и состоящих на диспансерном учете с диагнозом «Психические и поведенческие расстройства, связанные с употреблением алкоголя» (согласно МКБ-10 рубрики F 10.2–10.7). Взятие крови для лабораторных исследований осуществлялось путем пункции кубитальной вены. В полученной крови содержание серотонина определялось флюорометрическим методом по реакции с офталевым альдегидом [6]. Содержание адреналина и норадреналина в крови и моче определялось флюорометрическим методом с использованием колоночной хроматографии [6]. Активность моноаминоксидазы-Б тромбоцитов определяли альдегидометрически, в качестве субстрата использовали солянокислый бензиламин [8]. Содержание кортизола определяли спектрофлуориметрически по методике Ю.М. Балашова [3]. Содержание молекулярных продуктов перекисного окисления липидов определяли по методике И.А. Волчегорского и соавт. [8]. Для обработки результатов исследований использовали пакет прикладных программ Statistica 6.0 for Windows. Статистически значимые различия между несколькими группами (контроль, алкогольный делирий, абстинентный синдром) определялись с помощью критерия

Проблемы здравоохранения

Краскелла – Уолиса (Kruskal – Wallis). Для определения статистически значимых различий между двумя сравниваемыми показателями использовали критерии Манна – Уитни (U), Вальда – Вольфовица (WW). Различия считали значимыми 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).

Результаты исследований и их обсуждение. Установлено, что при абстинентном синдроме наблюдалось снижение концентрации серотонина по сравнению с контролем. Кроме того, наблюдалось повышение содержания в крови и в моче адреналина и норадреналина (см. таблицу). Таким образом, при абстинентном синдроме на фоне сниженного содержания серотонина повышено содержание адреналина и норадреналина. Этот факт свидетельствует об активации при абстинентном синдроме симпато-адреналовой системы (САС). Увеличение концентрации катехоламинов не сопровождалось статистически значимыми изменениями уровня кортизола. Однако наблюдалась тенденция к уменьшению значений этого показателя. Одновременно отмечено снижение активности тромбоцитарной MAO-B (см. таблицу).

полагать, что при абстинентном синдроме снижается уровень ненасыщенных ацильных радикалов в фосфолипидах клеточных мембран.

При алкогольном делирии наблюдалось повышение концентрации серотонина в крови. Концентрации адреналина и норадреналина в крови больных с типичным и с тяжёлым алкогольным делирием не отличались статистически значимо от контрольного уровня, но увеличивалась экскреция катехоламинов с мочой. Это проявлялось в повышении содержания норадреналина и адреналина в суточном объёме мочи. При этом у пациентов с алкогольным делирием повышена активность тромбоцитарной MAO-B по сравнению с контрольной группой.

У больных с алкогольным делирием наблюдалось увеличение содержания гептан-растворимых диеновых конъюгатов, а также кетодиенов и сопряженных триенов по сравнению с контролем. Кроме этого, у них повышен уровень изопропанол-растворимых диеновых конъюгатов и Шиффовых оснований. Здесь активация свободно-радикального окисления не ограничивается ПОЛ. Кроме того, у больных алкогольным делирием наблюдается повышенное содержание карбонилированных белков.

Уровень биогенных аминов, активность тромбоцитарной MAO, уровень кортизола и содержание молекулярных продуктов ПОЛ при алкогольном абстинентном синдроме и алкогольном делирии

Показатель	Контроль (n = 14)	Абстинентный синдром (n = 29)	Алкогольный делирий (n = 48)
Диеновые конъюгаты (гептановая фаза)	0,937 ± 0,055	0,963 ± 0,077	1,01 ± 0,078 [#]
Шиффовы основания (гептановая фаза)	0,097 ± 0,075	0,06 ± 0,026	0,14 ± 0,012 [#]
Кетодиены и сопряженные триены (изопропанольная фаза)	0,28 ± 0,010	0,2 ± 0,012*	0,25 ± 0,17 [#]
Шиффовы основания (изопропанольная фаза)	0,054 ± 0,007	0,06 ± 0,007	0,1 ± 0,009 [#]
Кортизол, нмоль/л	567,92 ± 33,79	481,92 ± 93,79	300,52 ± 24,14 ^{#*}
Адреналин (кровь), нг/мл	1,47 ± 0,65	2,5 ± 0,74*	22,33 ± 6,32 ^{#*}
Адреналин (моча), мкг/сут	6,86 ± 1,21	12,49 ± 2,02*	16,44 ± 1,32*
Серотонин, мкг/мл	0,48 ± 0,24	0,31 ± 0,025*	0,9 ± 0,016 ^{#*}
MAO-B тромбоцитов, нмоль/мл/мин	1,037 ± 0,42	0,625 ± 0,05*	3,19 ± 0,045 ^{#*}

Примечание. * – статистически значимые отличия по сравнению с контролем групп 2 и 3 ($p < 0,05$); [#] – сравнение групп 2 и 3 между собой.

На фоне активации САС наблюдалось снижение уровня ПОЛ. Это проявлялось в уменьшении содержания изопропанол-растворимых кетодиенов и сопряженных триенов. На этом фоне наблюдалось увеличение содержания карбонилированных белков. Таким образом, при абстинентном синдроме активация свободно-радикального окисления преимущественно касалась белков. Так как у лиц с абстинентным синдромом не претерпел статистически значимых изменений уровень Fe^{+2} /аскорбатиндуцированного ПОЛ, имеется основание пред-

Сопоставление между собой больных с абстинентным синдромом и алкогольным делирием выявило более высокий уровень серотонина и более высокий уровень тромбоцитарной MAO-активности при алкогольном делирии. Кроме того, у больных алкогольным делирием отмечен более высокий уровень ПОЛ. Интересно отметить, что при этом для больных алкогольным делирием характерно снижение уровня кортизола по сравнению с абстинентным синдромом. Вероятно, глюкокортикоиды вовлечены в негативную регуляцию

экспрессии тромбоцитарной МАО-Б. Особенно важно отметить, что среди исследованных биогенных аминов, только уровень серотонина ассоциируется с уровнем активности тромбоцитарной МАО-Б.

Заключение. При абстинентном синдроме низкий уровень серотонина ассоциируется с низким уровнем активности тромбоцитарной МАО-Б, а при алкогольном делирии повышенный уровень серотонина сопряжен с повышенным уровнем активности тромбоцитарной МАО-Б. И в том и в другом случае отмечено увеличение содержания большинства исследованных продуктов ПОЛ. Однако при алкогольном делирии на фоне повышенной активности МАО-Б, увеличение ПОЛ более выражено по сравнению с абстинентным синдромом. Следовательно, повышенная активность МАО при алкоголизме не является фактором, определяющим усиление ПОЛ. Однако её активация может усугубить выраженность алкоголь-зависимого усиления ПОЛ.

Исследование выполнено при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации, соглашение 14.В37.21.0578 от 10.08.2012.

Литература

1. Алкоголизм (клиника, терапия, судебно-медицинское значение) / И.П. Анохина [и др.]. – М., 1983. – С. 62–69.
2. Альтишулер, В.Б. Клинические особенности алкоголизма у больных с патологией печени / В.Б. Альтишулер, Т. Ю. Абдуллаев // Вопросы наркологии. – 2001. – № 1. – С. 33–41.
3. Балашов, Ю.Г. Флюорометрический микрометод определения кортикостероидов: сравнение с другими методами / Ю.Г. Балашов // Физиол. журн. СССР. – 1990. – № 12. – С. 280–283.
4. Горкин, В.З. Система аминоксидаз: современные достижения в исследованиях природы, функций и их нарушений / В.З. Горкин, Л.Н. Овчинникова // Биомедицинская химия. – 1993. – Т. 39, № 4. – С. 2–10.
5. Кекелидзе, З.И. Тяжёлый алкогольный делирий / З.И. Кекелидзе, А.М. Земсков, Б.А. Филимонов // Рус. мед. журнал. – 1998. – Т. 6, № 2. – С. 103–108.
6. Методы клинических лабораторных исследований / под. ред. В.С. Камышикова. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 752 с.
7. Таганович, А.Д. Патологическая биохимия / А.Д. Таганович, О.И. Олецкий, И.Л. Котович. – М.: Бином, 2013. – 447 с.
8. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма / И.А. Волчегорский, И.И. Долгушин, О.Л. Колесников, В.Э. Цейликман. – Челябинск: Изд-во ЧГПУ, 2000. – 167 с.
9. Anthenelli, R.M. Platelet monoamine oxidase activity in subgroups of alcoholics and controls: results from the collaborative study on the genetics of alcoholism / R.M. Anthenelli, J. Tipp, T.-K. Li et al. // Alcoholism: Clinical and Experimental. – 1998. – Vol. 22, №3. – P. 598–604.
10. Correlation Between Platelet Monoamine Oxidase Activity and Serotonin Content in Alcoholism Subtypes / G. Ucar, B. Demir, S.Yabanoglu, B. Ulug // FABAD J. Pharm. Sci. – 2004. – № 29. – P. 159–167.
11. Gleason, O.C. Delirium / O.C. Gleason // Am. Fam. Physician. – 2003. – № 67. – P. 1027–1034.
12. Orelan, L. Platelet monoamine oxidase, personality and alcoholism: the rise, fall and resurrection / L. Orelan // Neurotoxicol. – 2004. – № 25. – P. 79–89.
13. Perceived Stress and Norepinephrine Predict the Effectiveness of Response to Protease Inhibitors in HIV / G. Ironson, E. Balbin, E. Stieren, D. Detz, et al. // Int. J. Behav. Med. – 2008. – V. 15(3). – P. 221–226.
14. Prospective follow-up of alcoholic violent offenders and fire setters / M. Virkkunen, M. Eggert, R. Rawlings, M. Linnoila // Arch. Gen. Psychiatry – 1996. – № 53. – P. 523–529.
15. Yu, P.M. Current neurochemical and pharmacological aspects of biogenic amines / P.M. Yu, T.F. Tipton, A.A. Boulton // Prog. Brain Res. – 1995. – № 106. – P. 85–90.

Мингазов А.Х., кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры социальной работы, психологии и педагогики, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск).

Виноградов Д.Б., кандидат медицинских наук, заведующий отделением неотложной наркологии, Челябинская областная клиническая наркологическая больница.

Бабин К.А., врач-ординатор отделения неотложной наркологии, Челябинская областная клиническая наркологическая больница.

Изаровский Б.В., главный врач, Челябинская областная клиническая наркологическая больница.

Бохан Н.А., доктор медицинских наук, профессор, член корреспондент РАМН, заслуженный деятель науки РФ, и. о. директора, Научно-исследовательский институт психического здоровья (Томск).

Шатрова Ю.М., преподаватель кафедры биохимии, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск).

Цейликман О.Б., доктор медицинских наук, профессор кафедры Адаптивной физической культуры и медико-биологической подготовки, Южно-Уральский государственный университет (Челябинск).

Изаровская И.В., кандидат биологических наук, доцент кафедры теории и методики физической культуры и спорта, Южно-Уральский государственный университет (Челябинск), irina-izarovskaja@rambler.ru.

THE LEVEL OF BIOGENIC AMINES HAVING WITHDRAWAL SYNDROME AND DELIRIUM TREMENS

A.K. Mingazov, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation,

*D.B. Vinogradov, Chelyabinsk Regional Clinical Narcological Hospital, Chelyabinsk,
Russian Federation,*

K.A. Babin, Chelyabinsk Regional Clinical Narcological Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation,

*B.V. Izarovsky, Chelyabinsk Regional Clinical Narcological Hospital, Chelyabinsk,
Russian Federation,*

N.A. Bohan, Mental Health Research Institute, Tomsk, Russian Federation,

Ju.M. Shatrova, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation,

O.B. Tseilikman, South Ural State University, Chelyabinsk, Russian Federation,

*I.V. Izarovskaja, South Ural State University, Chelyabinsk, Russian Federation, irina-izarovskaj@
rambler.ru*

In the study it's been found out that having alcohol withdrawal syndrome and delirium tremens opposite tendencies in relation to the concentration of serotonin in the blood and the platelet MAO activity are observed. When a person suffers from the withdrawal syndrome the serotonin content is lowered and the platelet MAO-B activity is reduced. In case of delirium tremens the content of serotonin and the platelet MAO-B activity are increased.

Keywords: withdrawal syndrome, delirium tremens, serotonin, platelet MAO-B.

Поступила в редакцию 29 мая 2013 г.