

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ПЕЧЕНИ И МЫШЦ, МОДЕЛЬ ИХ КОРРЕКЦИИ

З.И. Микашинович

д.м.н., профессор,
кафедра общей и клинической биохимии № 1, Ростовский государственный медицинский университет (г. Ростов-на-Дону)

А.В. Ромашенко

аспирант,
кафедра общей и клинической биохимии № 1, Ростовский государственный медицинский университет (г. Ростов-на-Дону)

Е.В. Успенская

студентка,
педиатрический факультет, Ростовский государственный медицинский университет (г. Ростов-на-Дону)
E-mail: uelena88@mail.ru

Анализ перестроек в органах с разной функциональной специализацией (печень, мышцы) может внести ясность в характер изменений межорганных взаимоотношений на ранних этапах хронической алкоголизации, что поможет определить пути корригирующих воздействий, направленных на поддержание и закрепление адаптивных реакций.

Цель исследования – анализ и оценка характера кислородзависимых метаболических сдвигов в печени и мышцах, а также выяснение возможности применения лекарственного препарата «Тыквеол», для оптимизации внутриклеточных адаптивных реакций в процессе алкогольной интоксикации.

Материал и методы. Исследования проведены на нелинейных белых крысах обоего пола, получавших в течение 2 и 3 месяцев в качестве единственного источника питья 15%-ный этиловый спирт; часть животных на фоне хронической алкоголизации получала препарат «Тыквеол». В печени и кардиомиоцитах определяли активность антиоксидантных ферментов (глутатионпероксидазы, каталазы) и уровень глутатиона. О кислородзависимых процессах судили по содержанию лактата и пирувата в печени и сердечной мышце.

Результаты. При анализе морфологических изменений в поджелудочной железе к концу 2-го месяца алкоголизации регистрировали признаки развития острого панкреатита, а гистологическое исследование через 3 месяца выявило кариопикноз и кариорексис. В процессе 3-месячной алкоголизации увеличение уровня лактата, пирувата и глутатиона по сравнению с контролем регистрировали раньше в печени, чем в сердечной мышце. Показано, что глутатионпероксидаза и каталаза на ранних этапах активируются в большей степени в мышцах, чем в печени. После приема тыквеола как в сердечной мышце, так и в печени стимулируется работа антиоксидантных ферментов, особенно каталазы в печени. Снижается уровень глутатиона и лактата, тогда как содержание пирувата, особенно в мышечной ткани, превышает исходный уровень.

Выводы. В экспериментальных условиях алкоголизации метаболические сдвиги развиваются быстро, причем в печени сдвиги кислородзависимых процессов происходят раньше, чем в мышечной ткани. Использование тыквеола перспективно на ранних этапах патологического процесса и направлено на стабилизацию антиоксидантной системы. Необходимо учитывать выявленные органоспецифические особенности, связанные с накоплением пирувата в мышцах, что обосновывает целесообразность создания комплексных препаратов для усиления энергетического обмена в кардиомиоцитах в условиях хронической алкоголизации.

Ключевые слова: алкоголизм, панкреатит, лактат, пируват, ферменты антиоксидантной системы, тыквеол.

Для цитирования: Микашинович З.И., Ромашенко А.В., Успенская Е.В. Влияние хронической алкоголизации на функционально-метаболические взаимоотношения печени и мышц, модель их коррекции. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2020; 23(2):42–50. <https://doi.org/10.29296/25877313-2020-02-07>

В настоящее время алкоголизм продолжает оставаться одной из актуальных проблем медико-социального характера. Согласно современным представлениям, хроническое злоупотребление алкоголем сопровождается формированием алкогольного панкреатита и вовлечением в патогенез внутренних органов. Природа повреждающего

фактора и вклад органических нарушений в патогенез на ранних этапах формирования алкогольного панкреатита окончательно не выяснены [1–3]. В то же время известно, что этанол является гепатотоксическим веществом, которое способно вызывать глубокие повреждения печеночных клеток из-за его мембранотропности. Множественность и мо-

заичность нарушений создает определенные трудности в оценке степени повреждения гомеостатических функций печени и их последствий [4].

Между гепатоцитами и мышечными клетками существует тесная функциональная взаимосвязь. Печень регулирует концентрацию важнейших метаболитов (глюкоза, липиды), необходимых для метаболизма мышечной ткани, тогда как мышцы сами используют и поставляют в печень лактат и аланин, являясь самым богатым источником аминокислот для глюконеогенеза в печени [5]. Как в мышцах, так и в печени запасается гликоген, причем в мышцах в большей степени, чем в печени. При уменьшении концентрации глюкозы в крови и печени, и мышцы используют жирные кислоты для энергетических и метаболических нужд [6].

Очевидно, что формирование алкогольного панкреатита влияет как на интеграцию метаболических процессов, так и на нарушение функциональных взаимоотношений между жизненно важными органами, но какова роль этих повреждений в патогенезе, малоизвестно. В настоящее время общепризнанной является теория, в основе которой лежит окислительный стресс. В совокупности повреждения, вызванные активными формами кислорода, свободными радикалами и микроциркуляторными сдвигами, сопровождаются острой кислородной недостаточностью, с одной стороны, и реорганизацией метаболических процессов адаптивной направленности, с другой. Следовательно, анализ этих перестроек в органах с разной функциональной специализацией (печень, мышцы) может пролить свет не только на общие внутриклеточные сдвиги в зависимости от степени изменения кислородного режима, но и на межорганные взаимоотношения на ранних этапах хронической алкоголизации, что поможет определить пути корректирующих воздействий, направленных на поддержание и закрепление адаптивных реакций [7–10].

В качестве корректирующего воздействия выбран лекарственный растительный препарат «Тыквеол», который содержит комплекс веществ, необходимых для поддержания биологической полноценности клеточных мембран, обладает гепатопротекторным действием, снижает выраженность окислительного стресса.

Цель исследования – анализ и оценка характера кислородзависимых метаболических сдвигов в печени и мышцах, а также выяснение возможности применения лекарственного препарата «Тыквеол» («Европа-Биофарм») для оп-

тимизации внутриклеточных адаптивных реакций в процессе алкогольной интоксикации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования были 54 нелинейные белые крысы обоего пола (27 самцов, 27 самок) с массой тела 200–250 г. Исследования проводили с соблюдением правил, предусмотренных «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986).

Крысы находились в стандартных условиях с естественной сменой освещения и соблюдением общевиварного режима содержания со свободным доступом к пище и воде. Решение биоэтической комиссии от 20 октября 2016 г. №17/16.

Животные были разделены на пять групп: 1-я группа – интактный контроль 14 крыс (7 самцов, 7 самок); 2-я группа – 8 крыс (4 самца, 4 самки), получавших 15%-ный раствор этилового спирта в качестве единственного источника питья в течение 2 месяцев; 3-я группа – 12 крыс (6 самцов, 6 самок), получавших 15%-ный раствор этилового спирта в качестве единственного источника питья в течение 3 месяцев; 4-я группа – 8 крыс (4 самца, 4 самки), получавших препарат «Тыквеол» принудительно через зонд из расчета 0,4 мл на 200 г массы тела животного в сутки, на фоне 2-месячной алкоголизации; 5-я группа – 12 крыс (6 самцов, 6 самок), получавших препарат «Тыквеол» принудительно через зонд из расчета 0,4 мл на 200 г массы тела животного в сутки, на фоне 3-месячной алкоголизации. Животные 2–5 групп подвергались полупринудительной алкоголизации, получая 15%-ный раствор этанола в качестве единственного источника жидкости, что привело в короткие сроки (в течение 2 месяцев) к хронической алкоголизации.

С целью визуальной оценки состояния животных на фоне хронической интоксикации проводили ежедневное наблюдение, в ходе которого отмечали изменения со стороны шерстяного покрова, а именно загрязнение и выпадение шерсти к концу 3-го месяца алкоголизации, а также снижение степени активности поведенческих реакций до пассивного состояния.

Животных всех групп выводили из данного эксперимента декапитацией, предварительно применяя эфирный наркоз. В конце 2-го и 3-го месяцев алкоголизации проводили забор тканей поджелудочной железы, печени и сердца для определения изме-

нения биохимических и морфологических показателей. Ткань печени массой 5 г обрабатывали охлажденным раствором 0,9%-ного NaCl в соотношении 1:10, а затем готовили гомогенаты с последующим центрифугированием со скоростью 1500 об/мин в течение 5 мин для осаждения крупных частиц и получения рабочих супернатантов [11].

Для исследования активности ферментов в мышечной ткани брали сердечную мышцу, как наиболее интенсивно функционирующую, а, следовательно, имеющую высокую метаболическую активность с большим потреблением кислорода. Из очищенного в изотоническом растворе натрия хлорида сердца массой 5 г выделяли кардиомиоциты, путем отделения от соединительной ткани и разделяя на фрагменты с последующим инкубированием в течение 30 мин и при температуре 37 °С, в буфере, содержащем 1 мг/мл коллагеназы и 2 мг/мл трипсина (рН = 7,5). Инкубационную смесь центрифугировали при 1500 об/мин в течение 10 мин с целью получения и анализа надосадочной жидкости [11].

Ткань поджелудочной железы, сердечной мышцы и печени подвергали гистологическому исследованию на базе морфологического центра ФГБОУ ВО РостГМУ Росздрава. Для получения гистологического материала небольшие кусочки ткани поджелудочной железы, печени и сердца фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина с последующим изготовлением парафиновых срезов и окрашиванием их гематоксилином-эозином.

В гомогенатах печени, сердца содержание белка определяли по методу Лоури, выражая итоговый результат в миллиграммах на миллилитр гомогената [12]. Содержание молочной кислоты (лактата) в гомогенатах печени и миокарде определяли с помощью реакции с параоксидифенилом, результат выражали в микромолях на миллиграмм белка [13]. Пировиноградную кислоту (ПВК) определяли колориметрическим методом после образования 2,4-динитрофенилгидразона, с последующим получением безбелкового экстракта путем воздействия 10%-ного раствора трихлоруксусной кислоты с дальнейшей обработкой его дифенилгидразином. В реакционную смесь, содержащую дифенилгидразин, вносили водный раствор щёлочи для ускорения реакции и получения наиболее точных результатов, результат выражали в микромолях на миллиграмм белка.

Для определения активности ферментов антиоксидантной защиты использовали метод, основанный на способности фермента при рН = 10,2 тормозить процесс окисления адреналина. За единицу активности фермента супероксиддисмутазы принимали такое количество фермента, которое способно при добавлении к реакционной смеси изменять скорость окисления адреналина на 50% в стандартных условиях [14]. Методом, основанным на образовании окрашенного в желтый цвет комплекса не разрушенной в ходе каталазной реакции перекиси водорода с молибдатом аммония, определяли активность каталазы и выражали в килокаталах на миллиграмм белка [14]. Активность глутатионпероксидазы (ГП) определяли по методу, в основе которого лежит способность фермента катализировать реакцию взаимодействия восстановленного глутатиона с гидроперекисью третичного бутила, результат выражали в микромолях на миллиграмм белка [15].

Концентрацию восстановленного глутатиона в печени и миокарде крыс исследовали с помощью реакции дитиобиснитробензойной кислоты с восстановленным глутатионом (G-SH), в результате которой образуется окрашенное соединение (дисульфид). Концентрацию субстрата выражали в микромолях на миллиграмм белка. Исследования проводили на спектрофотометре СФ-26 (Россия) [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе морфологических изменений ткани поджелудочной железы были установлены структурные изменения к концу 2-го месяца алкоголизации в виде интерстициального отека, сопровождающегося лимфоцитарной и макрофагальной инфильтрацией с образованием пустот на месте частичной дегенерации ацинусов, что свидетельствует о развитии острого алкогольного панкреатита. На фоне 3-месячной алкоголизации, при проведении гистологического исследования, выявлены более тяжелые морфологические изменения, характеризующиеся разрастанием жировой и соединительной тканей на фоне атрофии ацинусов, в которых выражен апоптотический процесс в виде кариопикноза и кариорексиса, а также незначительной нейтрофильной инфильтрацией, что является подтверждением формирования хронического алкогольного панкреатита [16–18].

Установлено, что в печени и мышечной ткани после 3 месяцев алкоголизации регистрируется достоверное увеличение содержания лактата по

сравнению с контролем. Следует отметить, что в печени эти сдвиги регистрируются раньше, чем в сердечной мышце – через 2 месяца. Соответственно, уровень пирувата как в мышце, так и в печени имеет тенденцию к снижению. Через 2 месяца наблюдения в сердечной мышце уровень субстрата уменьшается на 33,3%, в этот же период в печени отмечается снижение содержания пирувата в большей степени – на 50,0% (табл. 1). По истечении 3 месяцев алкоголизации в мышце сердца сохраняется такой же уровень пирувата, как и через 2 месяца, тогда как в печени содержание субстрата становится еще ниже (75,0% относительно контроля) (табл. 1).

По характеру изменений параметров можно сделать вывод о нарушении кислородного режима в клетках, причем в печени эти сдвиги отличаются более ранним появлением и наибольшей степенью выраженности, чем в сердечной мышце. Количество кислорода, которое может использоваться для обеспечения функциональных и метаболических процессов, зависит от диффузии кислорода из капилляров в ткани и определяется его запасом. У мышечной ткани имеется преимущество, потому что определенные запасы кислорода кратковременно сохраняются в миоглобине. Вероятно, этим может быть объяснена разная реакция печени и мышцы через 2 месяца алкоголизации [6, 18, 19].

Преобладание анаэробной фазы обмена ведет к снижению использования лактата в реакциях глюконеогенеза в печени, нарушается работа цикла Кори и снижается транспорт лактата из мышц в печень [7, 20]. Нарушение этих транспортных цепочек ставят метаболические процессы в печени и

мышцах в неравные условия, поскольку энергетические затраты на глюконеогенез в печени значительно больше, чем на функциональную активность мышц [21].

Накопление НАДН+Н₂ закисляет среду, формируется иной метаболический фон. Следует подчеркнуть, что уже через 2 месяца употребления алкоголя в мышцах создаются условия для изменения структурно-функционального состояния миоцитов. Это, очевидно, связано с действием ацетальдегида, ведущего к снижению в печени экспорта белков. Нарушение коллоидно-осмотических процессов ведет к появлению каналов в мембране, сопровождающееся набуханием митохондрий [22]. Повышенное образование лактата в мышце и печени указывает на преобладание анаэробной фазы обмена веществ, снижение транспорта лактата в печень и потребление его мышцей [5]. Таким образом, уже в ранний период алкоголизации наблюдается изменение метаболических межорганных взаимоотношений, что несомненно затрагивает и функцию поджелудочной железы в регуляции уровня глюкозы [23].

Нарушение кислородного обеспечения сопровождается накоплением активных форм кислорода и включением антиоксидантной защиты, представляющей один из механизмов внутриклеточной адаптации [24]. Каталаза является специфическим компонентом антиоксидантной защиты, относится к гемопротеидам и содержится в клетках с аэробной направленностью обмена. Судя по полученным данным, наибольшее ее количество находится в печени, в мышцах – в десятки раз меньше (табл. 1).

Таблица 1. Динамика метаболических сдвигов на разных этапах хронической алкоголизации крыс

Показатель	Группа					
	1-я (контроль, n =14)		2-я (алкоголизация 2 мес., n = 8)		3-я (алкоголизация 3 мес., n = 12)	
	М	П	М	П	М	П
ГП, мкмоль/мг белка (%)	20,3±0,5	46,2±0,5	17,3±1,4(-14,7)	57,2±4,1(+23,8)	30,4±2,3*(+49,7)	64,9±2,4*(+40,4)
G-SH, мкмоль/мг белка (%)	265,0±5,0	496,0±1,8	271,0±50,0(+2,3)	399,0±27,0*(-19,6)	508,8±38,0*(-19,6)	1119,0±56,0*(+125,6)
Каталаза, ккатал/мг белка (%)	122,0±3,1	1690,0±4,0	49,8±4,5*(-59,2)	783,0±45,0*(-53,7)	181,6±32,1(+48,9)	243,5±38,0*(-85,6)
Лактат, мкмоль/мг белка (%)	2,6±0,1	1,1±0,1	2,1 ±0,8(-19,2)	2,6±0,2*(+136,4)	11,3±0,2*(+334,6)	8,9±0,8*(+709,0)
ПВК, мкмоль/мг белка (%)	0,3±0,1	0,4±0,3	0,2±0,1(-33,3)	0,2±0,1(-50,0)	0,2±0,1(-33,3)	0,1±0,1(-75,0)

Примечание: * – $p < 0,05$; М – мышцы, П – печень.

В процессе алкоголизации в печени и мышцах выявлен разный темп и выраженность изменения активности фермента каталазы. После 2-го месяца алкоголизации в печени происходит резкое прогрессивное падение активности каталазы на 53,7%, а через 3 месяца активность фермента еще ниже – на 85,5% по сравнению с исходными данными, что ведет к накоплению перекиси водорода. В мышцах через 2 месяца наблюдается выраженное и более значимое снижение активности фермента на 59,2%, а через 3 месяца происходит активация каталазы, превышающая исходные результаты на 48,9% (табл. 1).

Такие разнонаправленные сдвиги в работе каталазы в печени и мышцах, на наш взгляд, объясняются функциональными особенностями органов. В мышечных клетках перекись водорода стимулирует пролиферацию клеток. Уменьшение концентрации перекиси водорода через 3 месяца отражает включение адаптивных механизмов, направленных на поддержание клеточной массы. Наоборот, в печени накопление перекиси водорода может стимулировать проапоптотический сигнал, активируя ген *TP53*, регулирующий процессы апоптоза [25].

Известно, что активность ключевых ферментов антиоксидантной защиты взаимосвязаны. Согласованное действие ферментов обеспечивает стабильность метаболического фона. Глутатионпероксидаза использует восстановленную форму глутатиона в качестве субстрата; фермент функционально связан с глутатионредуктазой, который впервые был обнаружен в печени. Определение активности глутатионпероксидазы и содержание восстановленного глутатиона показало, что в печени крыс 1-й группы активность глутатионпероксидазы в 2 раза выше, чем в мышцах и синхронно уровень глутатиона также в 2 раза превышает данные в мышцах у интактных животных. Надо полагать, что мощная антиоксидантная защита в печени должна обеспечивать сохранность функциональной активности органов [26].

Как следует из полученных результатов, к концу 2-го месяца алкоголизации содержание глутатиона в печени имеет тенденцию к снижению на 19,6%, а через 3 месяца регистрируется достоверно значимое повышение на 125,6% по сравнению с исходными данными (табл. 1). В мышцах в процессе алкоголизации после 2 месяцев наблюдается тенденция к снижению содержания глутатиона на 2,3%, через 3 месяца, наоборот, обнаруживается достоверно значимое нарастание уровня субстрата

на 92,0% относительно исходных данных (табл. 1). Таким образом, через 3 месяца алкоголизации как в печени, так и в мышцах накапливается глутатион, что может привести к истощению клеток, снижению их адаптивных возможностей, деградации клеточных структур [27].

Содержание глутатионпероксидазы в мышцах имеет тенденцию к снижению активности на 14,4%, тогда как в печени через 2 месяца наблюдается тенденция к повышению активности фермента на 23,8%, а через 3 месяца в мышцах отмечается статистически значимое повышение активности фермента, почти на 50% превышающее результаты контрольной группы. В печени по истечении 3 месяцев активность глутатионпероксидазы возрастает на 40,4% по сравнению с контролем (табл. 1).

По-видимому, в печени и мышцах глутатионпероксидаза в условиях подавления активности каталазы берет на себя защитные функции, устраняя накопление перекиси водорода.

На фоне приема тыквеола в печени происходят перестройки в глутатионовой системе, которые завершаются через 3 месяца алкоголизации снижением содержания субстрата по сравнению с группой без лечения, которое становится ниже контрольных величин. Соответственно активность глутатионпероксидазы в печени через 3 месяца снижается, а через 3 месяца после лечения, возвращается к исходным значениям контроля (табл. 2).

Параллельно в мышцах через 2 месяца после приема тыквеола уровень глутатиона достоверно значимо становится выше на 50,6% относительно контрольной группы (табл. 3), а через 3 месяца резко падает, оставаясь ниже данных интактных животных более чем в 2 раза. Глутатионпероксидаза на фоне приема лекарственного препарата через 2 месяца статистически значимо активируется на 28,5%, а через 3 месяца снижается в 2 раза ниже исходных значений (табл. 4).

Следует отметить динамику активности каталазы у леченых животных. В мышцах активность фермента планомерно растет и по окончании 3-месячного срока статистически значимо превышают исходные данные на 294,3%. В печени через 3 месяца активность фермента не отличается от контрольных значений.

На фоне приема тыквеола уровни лактата и пирувата в печени через 3 месяца практически достигают данных контрольной группы. Уровень лактата в мышцах также нормализуется, тогда как содержание ПВК превосходит исходные данные (табл. 2).

Таблица 2. Метаболические сдвиги при хронической алкоголизации крыс в течение 3 месяцев на фоне приема тыквеола

Показатель	Группа			
	3-я (алкоголизация 3 мес., n = 12)		5-я (алкоголизация 3 мес. на фоне приема тыквеола, n = 12)	
	М	П	М	П
ГП, мкмоль/мг белка (%)	30,4±2,3	64,9±2,4	8,9±0,4*(-70,7)	23,0±0,4*(-64,6)
G-SH, мкмоль/мг белка (%)	508,8±38,0	1119,0±56,0	134,9±7,1*(-73,5)	206,9±2,1*(-81,5)
Каталаза, ккatal/мг белка (%)	181,6±32,1	243,5±38,0	481,0±13,0*(+164,9)	1633,0±230,0*(+570,6)
Лактат, мкмоль/мг белка (%)	11,3±0,2	8,9±0,8	2,7±0,1*(-76,1)	1,0±0,1*(-88,8)
ПВК, мкмоль/мг белка (%)	0,2±0,1	0,1±0,1	1,5±0,1*(+650,0)	0,4±0,1*(+300,0)

Примечание: см. табл. 1.

Таблица 3. Метаболические сдвиги при хронической алкоголизации крыс в течение 2 месяцев на фоне приема тыквеола

Показатель	Группа			
	2-я (алкоголизация 2 мес., n = 8)		4-я (алкоголизация 2 мес. на фоне приема тыквеола, n = 8)	
	М	П	М	П
ГП, мкмоль/мг белка (%)	17,3±1,4	57,2±4,1	26,1±1,5*(+50,9)	30,2±1,8*(+47,2)
G-SH, мкмоль/мг белка (%)	271,0±50,0	399,0±27,0	399,0±17,3(+47,2)	181,0±4,0*(-54,6)
Каталаза, ккatal/мг белка (%)	49,8±4,5	783,0±45,0	205,0±18,0*(+311,6)	1649,0±112,0*(+110,6)
Лактат, мкмоль/мг белка (%)	2,1±0,8	2,6±0,2	1,7±0,4(-19,0)	3,0±0,4(-15,4)
ПВК, мкмоль/мг белка (%)	0,2±0,1	0,2±0,1	0,6±0,1*(+200,0)	0,8±0,1*(+300,0)

Примечание: см. табл. 1.

Таблица 4. Сравнение метаболических сдвигов при хронической алкоголизации в течение 2 и 3 месяцев на фоне приема тыквеола с контролем

Показатель	Группа					
	1-я (контроль, n = 14)		4-я (алкоголизация 2 мес. на фоне приема тыквеола, n = 8)		5-я (алкоголизация 3 мес. на фоне приема тыквеола, n = 12)	
	М	П	М	П	М	П
ГП, мкмоль/мг белка (%)	20,3±0,5	46,2±0,5	26,1±1,5*(+28,5)	30,2±1,8*(-34,6)	8,9±0,4*(-56,2)	23,0±0,4*(-50,2)
G-SH, мкмоль/мг белка (%)	265,0±5,0	496,0±1,8	399,0±17,3(+50,6)	181,0±4,0*(-63,5)	134,9±7,1*(-49,1)	206,9±2,1*(-58,3)
Каталаза, ккatal/мг белка (%)	122,0±3,1	1690,0±4,0	205,0±18,0*(+68,0)	1649,0±112,0(-2,4)	481,0±13,0*(+294,3)	1633,0±230,0(-3,3)
Лактат, мкмоль/мг белка (%)	2,6±0,1	1,1±0,1	1,7±0,4(-34,0)	3,0±0,4*(+172,7)	2,7±0,1(+3,8)	1,0±0,1(-9,1)
ПВК, мкмоль/мг белка (%)	0,3±0,1	0,4±0,3	0,6±0,1(+100,0)	0,8±0,1*(+100,0)	1,5±0,1*(+400,0)	0,4±0,1(0)

Примечание: см. табл. 1.

Анализ полученных данных показывает, что корректирующее действие тиквеола в организме происходит по-разному. Если в печени через 2 месяца регистрируются реакции адаптивной направленности на восстановление соотношения G-SH/глутатионпероксидаза, то в мышцах в этот период еще преобладают реакции повреждения, о чем свидетельствует накопление глутатиона, и только по истечении 3 месяцев как в печени, так и в мышцах начинает активно использоваться глутатион на фоне восстановления аэробной фазы обмена, о чем свидетельствует изменение соотношения лактат\пируват в пользу пирувата (табл. 4).

ВЫВОДЫ

1. Действие тиквеола заключается в системной коррекции метаболических сдвигов, ориентированной на стабилизацию реакций адаптивной направленности, позволяющих обеспечить такой уровень метаболических взаимоотношений, который минимизирует осложнения и неблагоприятные исходы.
2. Точкой приложения действия препарата на клеточном уровне вне зависимости от функциональной специализации органа является способность восстанавливать степень насыщения кислородом и обеспечивать адекватный темп тканевых окислительно-восстановительных процессов, снижая риск накопления активных форм кислорода за счет адаптивной перестройки антиоксидантной системы.
3. Поскольку в экспериментальных условиях алкоголизации метаболические сдвиги развиваются быстро, использование тиквеола перспективно на ранних этапах патологического процесса. Наряду с этим необходимо учитывать выявленные органоспецифические особенности использования пирувата в мышцах, что обосновывает целесообразность создания комплексных препаратов с включением, например, липолевои кислоты для усиления энергетического обмена в кардиомиоцитах в условиях хронической алкоголизации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Красовский В.С., Масютин С.М. Социальные аспекты и качество жизни пациентов с неврологическими осложне-

- ниями при хроническом алкоголизме. Современные проблемы науки и образования. 2018; 5:97–105.
2. Ушаков А.А., Овчинников В.И. Современные аспекты этиологии, патогенеза, классификации острого панкреатита. Современные проблемы науки и образования. 2016; 2:16–20.
3. Окулова И.И., Шимов К.И. Влияние алкоголя на организм. Международный студенческий научный вестник. 2017; 5:8–14.
4. Ливазан М.А., Лялюкова Е.А. Алкогольная болезнь печени: современные аспекты диагностики и лечения. Медицинский совет. 2014; 3:49–53.
5. Лелевич С.В. Функциональное состояние некоторых путей метаболизма глюкозы в печени крыс при хронической алкогольной интоксикации. Биомедицинская химия. 2009; 4:727–733
6. Лелевич С.В., Бородинский А.Н. Влияние хронической алкогольной интоксикации на гликолиз и пентозофосфатный путь в мышечной ткани крыс. Журнал ГрГМУ. 2007; 4:34–36.
7. Вережкин А.А., Даниленко К.А., Каде А.Х., Накохов Р.З. Состояние системы про-/антиоксиданты в крови крыс с моделью алкогольной зависимости. Современные проблемы науки и образования. 2014; 464.
8. Жидко Е.В. Показатели минерального обмена и антиоксидантной защиты при острой алкогольной интоксикации: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 2011. С. 24.
9. Ярыгина Е.Г., Прокопьева В.Д. Окислительный стресс и его коррекция карнозином. Успехи современного естествознания. 2015; 4:106–113.
10. Сурицкова М.О. Биохимические аспекты алкоголизма. Научное сообщество студентов XXI столетия. Естественные науки. 2016; 4:157–162.
11. Misra H.P. and Fridovich I. The Role of Superoxide Anion in the Autoxidation of Epinephrine and a Simple Assay for Superoxide Dismutase. Journal of Biological Chemistry. 1972; 25:3170–3175.
12. The Journal of Biological Chemistry. 1952; 193:265–275.
13. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. Медицина. 1987. С. 368.
14. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups. Arch. Biochem. Biophys. 1959; 82:70–77.
15. Карпищенко А.И. Медицинская лабораторная диагностика: программы и алгоритмы. ГЭОТАР-Медиа. 2014; 2:90.
16. Пауков В.С., Угрюмов А.И. Патологоанатомическая диагностика алкоголизма. Архив патологии. 1985; 74–81.
17. Привалкина А.В., Фандеева А.Ю., Стицын П.С., Гервальд В.Я. Морфологические изменения внутренних органов при хроническом алкоголизме. Международный студенческий научный вестник. 2015; 1.
18. Петрова З.В. Состояние системы энергопродукции печени и головного мозга крыс при острой и хронической интоксикации этанолом. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины: ежемесячный международный научно-теоретический журнал. 2010; 149(2):169–173.
19. Самсонов А.А., Плотникова Е.Ю., Никушкина И.Н., Талицкая Е.А., Краснова М.В., Краснов О.А. Алкогольная болезнь печени и алкоголизм – две болезни и одна проблема. 2013:38–41.

20. Бусверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 1999; 21–26.
21. Нельсон Д., Кокс М. Основы биохимии Ленинджера. Лаборатория знаний. 2017; 2:28–286.
22. Trounce I. Biochemical and morphological studies of skeletal muscle in experimental chronic alcoholic myopathy. Acta Neur. Scand. 1990; 82:386–391.
23. Благовидов Д.Ф., Ганга П.Ф. Патогенез и диагностика панкреатита алкогольной этиологии. Советская медицина. 1998; 49–50.
24. Гольдберг А.А., Поберезкина Н.Б. Роль антиоксидантных факторов в патогенезе острого панкреатита. Клиническая хирургия. 1987; 23–24.
25. Бардина Л. Р., Ганга П.Ф. Метаболическая адаптация к алкоголю у крыс, различающихся по предпочтению этанола воде. Вопросы медицинской химии. 1999; 117–122.
26. Ефременко Е.С., Жукова О.Ю., Титов Д.С., Никонов Д.А., Сидоров Г.Г., Андреев К.А. Глутатион-зависимые механизмы антиоксидантной защиты при алкоголизме. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2019; 4:105–108.
27. Высокогорский В.Е., Ефременко Е.С., Быков Д.Е., Жукова О.Ю., Лопухов Г.А. Нарушение обмена глутатиона при алкоголизме. Омский научный вестник. 2011; 9–12.

Поступила после доработки 20 января 2020 г.

THE INFLUENCE OF CHRONIC ALCOHOLIZATION ON THE FUNCTIONAL AND METABOLIC RELATIONS OF THE LIVER AND MUSCLES AND THE MODEL OF THEIR CORRECTION

© Authors, 2020

Z.I. Mikashinovich

Dr.Sc. (Med.), Professor, Department of General and Clinical Biochemistry No. 1, Rostov State Medical University (Rostov-on-Don)

A.V. Romashenko

Post-graduate Student, Department of General and Clinical Biochemistry No. 1, Rostov State Medical University (Rostov-on-Don)

E.V. Uspenskaya

Student, Pediatric Faculty, Rostov State Medical University (Rostov-on-Don)

E-mail: uelena88@mail.ru

An analysis of rearrangements in organs with different functional specializations (liver, muscles) can clarify the nature of changes in interorgan relationships in the early stages of chronic alcoholization, which will help determine the paths of corrective actions aimed at maintaining and consolidating adaptive reactions. The aim of the study was to analyze and evaluate the nature of oxygen-dependent metabolic changes in the liver and muscles, as well as to clarify the possibility of using the drug "Tykveol" to optimize intracellular adaptive reactions in the process of alcohol intoxication.

Material and Methods. The object of the study was nonlinear white rats of both sexes. The object of the study was 5 groups of nonlinear rats of both sexes. 1-3 group received 15% solution of alcohol as the only source of drinking for 3 months. Group 4 and 5 received the drug Tykveol against the background of three-month alcoholization. In the liver and cardiomyocytes, the activity of antioxidant enzymes (glutathione peroxidase, catalase) and the level of glutathione were determined. Oxygen-dependent processes were judged by the content of lactate and pyruvate in the liver and muscles.

Results. When analyzing morphological changes in the pancreas by the end of 2 months of alcoholization, signs of the development of acute pancreatitis are recorded, and a histological examination after 3 months revealed karyopyknosis and karyorexis. In the process of 3-month alcoholization, an increase in the level of lactate, pyruvate and glutathione compared with the control is recorded earlier in the liver than in the muscles. Glutathione peroxidase and catalase in the early stages are activated more in the muscles than in the liver. After taking Tykveol, both the muscles and the liver stimulate the work of antioxidant enzymes, especially catalase in the liver, the level of glutathione and lactate decreases, while the content of pyruvate, especially in the muscles, exceeds the initial level.

Conclusions. An analysis of the data obtained shows that under experimental conditions of alcoholization, metabolic shifts develop rapidly, and shifts of oxygen-dependent processes in the liver occur earlier than in muscle tissue. The use of Tykveol is promising in the early stages of the pathological process and is aimed at stabilizing the antioxidant system. It is necessary to take into account the identified organ-specific features associated with the accumulation of pyruvate in the muscles, which justifies the feasibility of creating complex drugs to enhance energy metabolism in cardiomyocytes in conditions of chronic alcoholization.

Key words: alcoholism, pancreatitis, lactate, pyruvate, antioxidant system enzymes, Tykveol.

For citation: Mikashinovich Z.I., Romashenko A.V., Uspenskaya E.V. The influence of chronic alcoholization on the functional and metabolic relations of the liver and muscles and the model of their correction. 2020;23(2):42–50. <https://doi.org/10.29296/25877313-2020-02-07>

REFERENCES

1. Krasovskij V.S., Masyutina S.M. Social'nye aspekty i kachestvo zhizni pacientov s nevrologicheskimi oslozhneniyami pri hronicheskom alkogolizme. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018; 5:97–105.
2. Ushakov A.A., Ovchinnikov V.I. Sovremennye aspekty etiologii, patogenez, klassifikacii ostrogo pankreatita. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016; 2:16–20.
3. Okulova I.I., Shimov K.I. Vliyanie alkogolya na organizm. *Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik*. 2017; 5:8–14.
4. Livazan M.A., Lyalyukova E.A. Alkogol'naya bolezni' pečeni: sovremennye aspekty diagnostiki i lecheniya. *Medicinskij sovet*. 2014; 3:49–53.
5. Lelevich S.V. Funkcional'noe sostoyanie nekotoryh putej metabolizma glyukozy v pečeni krysa pri hronicheskoj alkogol'noj intoksikacii. *Biomedicinskaya himiya*. 2009; 4:727–733.
6. Lelevich S.V., Borodinskij A.N. Vliyanie hronicheskoj alkogol'noj intoksikacii na glikoliz i pentozofosfatnyj put' v myshechnoj tkani krysa. *Zhurnal GrGMU*. 2007; 4:34–36.
7. Verevkin A.A., Danilenko K.A., Kade A.H., Nakohov R.Z. Sostoyanie sistemy pro-/antioksidanty v krvi krysa s model'yu alkogol'noj zavisimosti. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014; 464.
8. ZHidko E.V. Pokazateli mineral'nogo obmena i antioksidantnoj zashchity pri ostroj alkogol'noj intoksikacii: Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. 2011. S. 24.
9. YAr'ygina E.G., Prokop'eva V.D. Okislitel'nyj stress i ego korrakciya karnozinom. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2015; 4:106–113.
10. Surcukova M.O. Biohimicheskie aspekty alkogolizma. *Nauchnoe soobshchestvo studentov XXI stoletiya. Estestvennye nauki*. 2016; 4:157–162.
11. Misra H.P. and Fridovich I. The Role of Superoxide Anion in the Autoxidation of Epinephrine and a Simple Assay for Superoxide Dismutase. *Journal of Biological Chemistry*. 1972; 25:3170–3175.
12. *The Journal of Biological Chemistry*. 1952; 193:265–275.
13. Men'shikov V.V. Laboratornye metody issledovaniya v klinike. *Medicina*. 1987. S. 368.
14. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups. *Arch. Biochem. Biophys.* 1959; 82:70–77.
15. Karpishchenko A.I. Medicinskaya laboratornaya diagnostika: programmy i algoritmy. *GEOTAR-Media*. 2014; 2:90.
16. Paukov V.S., Ugryumov A.I. Patologoanatomicheskaya diagnostika alkogolizma. *Arhiv patologii*. 1985; 74–81.
17. Privalihina A.V., Fandeeva A.YU., Spicyn P.S., Gerval'd V.YA. Morfologicheskie izmeneniya vnutrennih organov pri hronicheskom alkogolizme. *Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik*. 2015; 1.
18. Petrova Z.V. Sostoyanie sistemy energoprodukcii pečeni i golovnogo mozga krysa pri ostroj i hronicheskoj intoksikacii etanolom. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny: ezhemesyachnyj mezhdunarodnyj nauchno-teoreticheskij zhurnal*. 2010; 149(2):169–173.
19. Samsonov A.A., Plotnikova E.YU., Nikushkina I.N., Talickaya E.A., Krasnova M.V., Krasnov O.A. Alkogol'naya bolezni' pečeni i alkogolizm – dve bolezni i odna problema. 2013:38–41.
20. Busverov A.O. Oksidativnyj stress i ego rol' v povrezhdenii pečeni. *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii*. 1999; 21–26.
21. Nel'son D., Koks M. Osnovy biohimii Lenindzhera. *Laboratoriya znaniy*. 2017; 2:28–286.
22. Trounce I. Biochemical and morphological studies of skeletal muscle in experimental chronic alcoholic myopathy. *Acta Neur. Scand*. 1990; 82:386–391.
23. Blagovidov D.F., Ganga P.F. Patogenez i diagnostika pankreatita alkogol'noj etiologii. *Sovetskaya medicina*. 1998; 49–50.
24. Gol'dberg A.A., Poberezkina N.B. Rol' antioksidantnyh faktorov v patogenezе ostrogo pankreatita. *Klinicheskaya hirurgiya*. 1987; 23–24.
25. Bardina L. R., Ganga P.F. Metabolicheskaya adaptaciya k alkogolyu u krysa, razlichayushchihsia po predpochteniyu etanola vode. *Voprosy medicinskoj himii*. 1999; 117–122.
26. Efremenko E.S., Zhukova O.YU., Titov D.S., Nikonov D.A., Sidorov G.G., Andreev K.A. Glutation-zavisimye mekhanizmy antioksidantnoj zashchity pri alkogolizme. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij*. 2019; 4:105–108.
27. Vysokogorskiy V.E., Efremenko E.S., Bykov D.E., Zhukova O.YU., Lopuhov G.A. Narushenie obmena glutationa pri alkogolizme. *Omskij nauchnyj vestnik*. 2011; 9–12.



Лекарственные препараты, разработанные ВИЛАР

Камадол (масляный экстракт) (рег. № 96/432/13) – противовоспалительное средство, получаемое из травы ромашки аптечной (ромашки ободранной) *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert (*Matricaria recutita* L., *M. chamomilla* L.) и травы ноготков лекарственных (календулы лекарственной) – *Calendula officinalis* L., экстракцией маслом из плодов расторопши пятнистой – *Silybum marianum* (L.) Gaertn.

Леспефлан (экстракт жидкий очищенный) (рег. №№ 001423/01; 000571; 001865/01) – гипоазотемическое, диуретическое и противовоспалительное средство в комплексном лечении хронической почечной недостаточности различного генеза, получаемое из побегов леспедецы двуцветной (*Lespedeza bicolor* Turcz.).

Тел. контакта: 8(495)388-55-09; 8(495)388-61-09; 8(495)712-10-45

Fax: 8(495)712-09-18;

e-mail: vilarnii.ru; www.vilarnii.ru