

УДК 611.018.54:615.9.

**СОДЕРЖАНИЕ КОРТИЗОЛА, ИНСУЛИНА И ТРИЙОДТИРОНИНА
В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ**

Аль-Турки Али Али

Гомельский государственный медицинский университет

Проведена оценка изменений показателей метаболизма и его регуляции в сыворотке крови лиц с различной степенью алкогольной интоксикации. Не выявлено закономерных изменений в концентрации кортизола и трийодтиронина, однако установлено увеличение концентрации в крови предшественника инсулина — проинсулина и С-пептида, что может быть использовано как критерий повреждения функции поджелудочной железы при алкогольной интоксикации. При высокой степени алкогольной интоксикации выявлены признаки цитолиза гепатоцитов.

Ключевые слова: сыворотка крови, алкоголь, интоксикация, гормоны.

**CORTISOL, INSULIN AND TRIIODOTHYRONINE AMOUNT
IN BLOOD SERUM AT ALCOHOLIC INTOXICATION**

Al-Turki Ali Ali

Gomel State Medical University

The estimation of changes of metabolism parameters and its regulation in blood serum of persons with a various degree of an alcoholic intoxication is performed. It is not revealed changes of cortisol and triiodothyronine concentration. The increase of the predecessor of insulin concentration — proinsulin and C-peptide concentration is established, that can be used as criterion of damage of pancreas function at an alcoholic intoxication hepatocytes cytolysis attributes are revealed at a high degree of an alcoholic intoxication.

Key words: blood whey, alcohol, intoxication, hormones.

Введение

Этанол изменяет активность различных ферментов, нарушает биоэнергетические процессы, вызывает накопление промежуточных продуктов метаболизма [1–4]. С другой стороны, регуляция метаболизма находится под контролем эндокринной системы, дисбаланс которой может осложнить и усугубить проявления алкогольной интоксикации. Имеются отдельные работы, показывающие, что этанол и продукты его метаболизма изменяют функции желез внутренней секреции. В частности, при алкогольной интоксикации отмечена взаимосвязь между концентрацией в крови этанола, его метаболита — ацетальдегида и катехоламинов [5, 6]. Однако до настоящего времени при алкогольной интоксикации не достаточно изучены взаимосвязи между содержанием в крови этанола и уровнем других гормонов.

Цель исследования — установить наличие закономерных изменений в содержании гормонов в крови в зависимости от концентрации этанола в сыворотке крови лиц находящихся в состоянии алкогольной интоксикации.

Материал и метод

В сыворотке крови при наличии этанола в пределах, отражающих современную классификацию стадий алкогольного опьянения (г/л): 0,5–1,5, 1,6–2,5, 2,6–3,0, 3,1–5,0 и более 5,0, определяли содержание инсулина, кортизола и трийодтиронина (Т3).

Гормоны определяли в крови лиц (154 образца), которую доставляли из отделения острых отравлений Витебской областной клинической больницы и больницы скорой медицинской помощи для исследования на этанол в Витебском судебно-химическом отделении Управления по Витебской области ГС МСЭ. Во всех исследуемых случаях был выставлен диагноз «алкогольная интоксикация». В качестве контрольной группы использовали кровь лиц, поступивших в стационары, не содержащую этанол. По полу обследуемые лица распределились следующим образом: мужчины — 127, женщины — 27; по возрасту: до 40 лет — 61, 40–49 лет — 48, 50–59 лет — 31, ≥ 60 лет — 14; по концентрации этилового алкоголя: не обнаружен — 6, 0,5–1,5 ‰ — 10, 1,6–2,5 ‰ — 30, 2,6–3,0 ‰ — 20, 3,1–5,0 ‰ — 80, > 5,0 ‰ — 8.

Определение содержания этанола в крови проводили на хроматографе «Кристалл 2000 М» с модулем ДТП-ДТП (колонка из нержавеющей стали 3 мм × 2 м, неподвижная фаза 5 % ДНФ на хроматоне NAWDMCS, газ-носитель — гелий, расход 28 см³/мин, при температурном режиме — детектора 150 °С, колонки — 88 °С, инжектора — 110 °С). Количественный расчет проводили по методу внутреннего стандарта с использованием программного обеспечения «Хроматек Аналитик» версия 1.21.

Определение содержания гормонов в сыворотке крови проводили с помощью наборов для иммуноферментного анализа фирмы DRG

International Inc. (США). Проверка гипотез о равенстве двух средних производили с помощью t-критерия Стьюдента. Результаты считали достоверными при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Данные о содержании кортизола и трийодтиронина в сыворотке крови при различной концентрации этанола представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Концентрация кортизола и трийодтиронина в сыворотке крови лиц с различным уровнем алкоголя

Гормоны, нг/мл	Концентрация этилового алкоголя в сыворотке крови, г/л					
	0 (n = 6)	0,5–1,5 (n = 10)	1,6–2,5 (n = 30)	2,6–3,0 (n = 20)	3,1–5,0 (n = 80)	> 5,0 (n = 8)
Кортизол	277 ± 63,9	248 ± 56,8	219 ± 84,6#	204 ± 76,9*	189 ± 73,7*	157 ± 29,7*
T3	1,39 ± 0,14	1,31 ± 0,73	1,64 ± 0,53	1,19 ± 0,53	1,35 ± 0,55	1,01 ± 0,80
T3×100/кортизол	0,50	0,53	0,75	0,58	0,71	0,61
Кортизол/T3×100	1,99	1,84	1,33	1,71	1,40	1,55

Тенденция ($0,1 > P > 0,05$); * достоверное отличие ($P < 0,05$).

Установлено, что при различных концентрациях этанола уровень трийодтиронина в сыворотке крови достоверно не изменялся. В то же время при содержании этанола в крови более 1,5 г/л концентрация кортизола прогрессивно снижается по мере увеличения концентрации этанола. Этот эффект не может быть связан с влиянием этанола на аналитическую процедуру определения гормона, т. к. в опытах *in vitro* введение в анализируемую сыворотку крови различных количеств экзогенного этанола не влияло на количественное обнаружение гормона. По всей видимости, при увеличении содержания алкоголя в сыворотке крови и, соответственно, увеличении степени интоксикации, возрастает ингибирующее действие этанола на продукцию и инкрецию в кровь кортизола, а также на процессы его катаболизма в печени [1]. В пользу этого свидетельствует ранее показанное наличие определенной закономерности в секреции 11-оксикортикостероидов при острой интоксикации этанолом: увеличение секреции кортикостероидов в первые часы после алкоголизации (максимум через 1 час), с последующим снижением до нормы и угнетением стероидогенеза в период элиминации алкоголя [7].

Относительная стабильность содержания трийодтиронина и снижение концентрации кортизола по мере повышения степени алкогольной интоксикации находят свое выражение в виде увеличения коэффициента T3×100/кортизол и снижения коэффициента Кортизол/T3×100.

В таблице 2 показана зависимость между концентрацией этанола в сыворотке крови и содержанием гормонов, обладающих анаболическим эффектом, к каковым относится инсулин, его предшественник проинсулин и С-пептид. Биологическая активность проинсулина составляет около 10 % инсулина, но период его полужизни в 3 раза больше, чем у инсулина. В то же время С-пептид является более стабильным маркером функциональной активности поджелудочной железы и его уровень в периферической венозной крови в 5–6 раз выше, чем инсулина. Учитывая взаимосвязи в метаболической регуляции между инсулином и лептином, в таблице 2 представлены также данные о характере изменений концентрации лептина в зависимости от содержания этанола в сыворотке крови.

Таблица 2 — Концентрация инсулина, проинсулина, С-пептида и лептина в сыворотке крови лиц с различным уровнем алкоголя

Гормоны, нг/мл	Концентрация этилового алкоголя в сыворотке крови, г/л					
	0 (n = 6)	0,5–1,5 (n = 10)	1,6–2,5 (n = 30)	2,6–3,0 (n = 20)	3,1–5,0 (n = 80)	> 5,0 (n = 8)
Инсулин	0,22 ± 0,07	0,31 ± 0,12*	0,35 ± 0,29*	0,31 ± 0,19#	0,26 ± 0,21	0,30 ± 0,31
Проинсулин	0,032 ± 0,01	0,065 ± 0,02*	0,065 ± 0,04*	0,070 ± 0,04*	0,069 ± 0,04*	0,039 ± 0,02
С-пептид	0,22 ± 0,12	0,30 ± 0,27	0,51 ± 0,36*	0,61 ± 0,41*	0,57 ± 0,40*	0,43 ± 0,43*
Проинсулин/ инсулин	0,14 ± 0,11	0,21 ± 0,19*	0,19 ± 0,14*	0,23 ± 0,20*	0,27 ± 0,15*	0,13 ± 0,07
С-пептид/ инсулин	1,00 ± 0,94	0,97 ± 0,69	1,46 ± 1,08*	1,97 ± 0,96*	2,19 ± 1,26*	1,43 ± 0,58*
Проинсулин/ С-пептид	0,16 ± 0,18	0,22 ± 0,21	0,13 ± 0,05*	0,11 ± 0,09*	0,12 ± 0,08*	0,09 ± 0,05*
Лептин	6,54 ± 0,34	9,69 ± 4,74#	13,72 ± 13,2*	15,46 ± 9,4*	9,47 ± 6,66*	7,52 ± 1,49
Лептин×10/ инсулин	2,97	3,12	3,92	4,96	3,64	2,50

* $P < 0,05$ по сравнению с контролем

Установлено, что содержание инсулина повышено при концентрации этанола в сыворотке крови в диапазоне 0,5–3,0 г/л, С-пептида — 1,6–5,0 г/л, проинсулина — 0,5–5,0 г/л. Возрастные концентрации инсулина при содержании этанола в крови 0,5–3,0 г/л может быть обусловлено несколькими причинами: активацией в ранние сроки алкоголизации, системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники и последующей стимуляцией секреции инсулина, компенсаторной гиперпродукцией гормона вследствие торможения реализации эффектов инсулина на уровне клеток и реакцией инсулярного аппарата на повышение уровня глюкозы в крови после приема алкоголя.

По мере повышения уровня этанола в сыворотке крови увеличивается значение коэффициентов проинсулин/инсулин и С-пептид/инсулин. На рисунке 1 представлены данные относительного содержания проинсулина и С-пептида по сравнению с инсулином выраженные в виде

процентного содержания проинсулина и С-пептида в крови по отношению к инсулину. При наличии этилового алкоголя в диапазоне концентраций 0,5–5,0 г/л возрастает, по сравнению с контрольной группой, относительное содержание проинсулина, при его нормальном содержании в крови около 15 % от секретируемого инсулина. Наблюдается также и возрастание содержания С-пептида при наличии этанола в крови в диапазоне концентраций 1,6–5,0 г/л и более.

Это свидетельствует о том, что при высокой степени алкогольной интоксикации подавляется процессинг инсулина, что можно объяснить повреждающим действием этанола на эндоплазматический ретикулум, где происходит частичный протеолиз проинсулина. Увеличение концентрации проинсулина может быть результатом повреждения клеток поджелудочной железы с последующим выходом проинсулина в кровь в результате токсического действия этанола и его метаболитов.

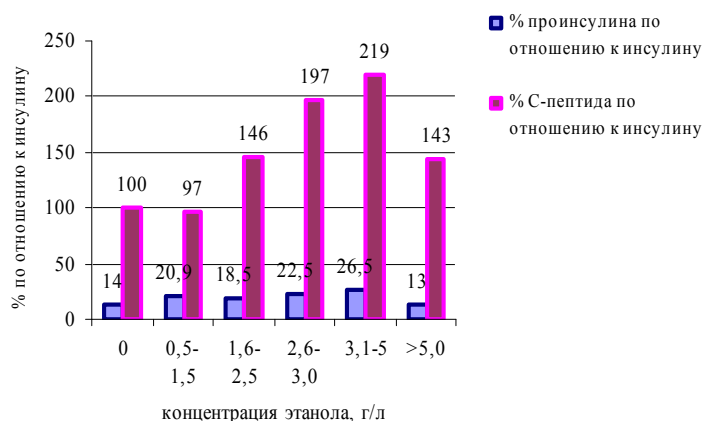


Рисунок 1 — Относительное содержание проинсулина и С-пептида по сравнению с инсулином

Величина отношения проинсулин/С-пептид уменьшается по мере увеличения степени алкогольной интоксикации. Следовательно, можно полагать, что алкогольная интоксикация подавляет синтез предшественника инсулина (проинсулина) в бета-клетках островков Лангерганса поджелудочной железы. Таким образом, алкогольная интоксикация нарушает как процессы биосинтеза предшественника инсулина, так и его превращение в зрелый инсулин. Учитывая, что период полужизни проинсулина и С-пептида в несколько раз больше, чем инсулина, они могут быть использованы как критерии повреждения поджелудочной железы при алкогольной интоксикации.

Увеличение концентрации проинсулина не связано с влиянием этанола на аналитические технологии определения гормона, поскольку в ранее проведенных нами экспериментах *in vitro* было показано, что экзогенный этанол завышает результаты определения проинсулина и снижает С-пептида только при высокой кон-

центрации алкоголя [8]. В данном случае увеличение содержания предшественника инсулина отмечается при диапазоне концентраций этанола в сыворотке крови 0,5–5 г/л. Можно предполагать, что при высоких концентрациях этанола реальное содержание С-пептида в сыворотке крови будет еще больше, поскольку *in vitro* показано, что этанол в концентрации 4 и 6 г/л оказывает ингибирующее влияние на «открываемость» С-пептида [8].

Наиболее важным выводом из анализа таблицы 2 является констатация того факта, что зависимость между содержанием лептина от концентрации этанола в сыворотке крови напоминает таковую между содержанием инсулина и концентрацией этанола. Величина отношения лептин × 10/инсулин повышена в интервале концентраций этанола в сыворотке крови 0,5–5,0 г/л. Поэтому можно предположить, что концентрация лептина более точно отражает степень интоксикации этанолом, чем содержание в крови инсулина.

Суммарные результаты по влиянию этанола на спектр изучаемых гормонов представлены на рисунке 2, из которого следует, что наиболее выраженные изменения отмечаются при концентрации этанола в крови свыше 1,5 г/л.

На рисунке 3 представлено соотношение концентраций инсулина, обладающего анаболическим эффектом, и контринсулярного гор-

мона кортизола, имеющего выраженные катаболические эффекты на периферические ткани. Как следует из представленных данных, при алкогольной интоксикации отмечается относительное преобладание инсулина, что может иметь большое значение в обеспечении последующего восстановления структурно-функциональных нарушений, вызванных действием этанола.

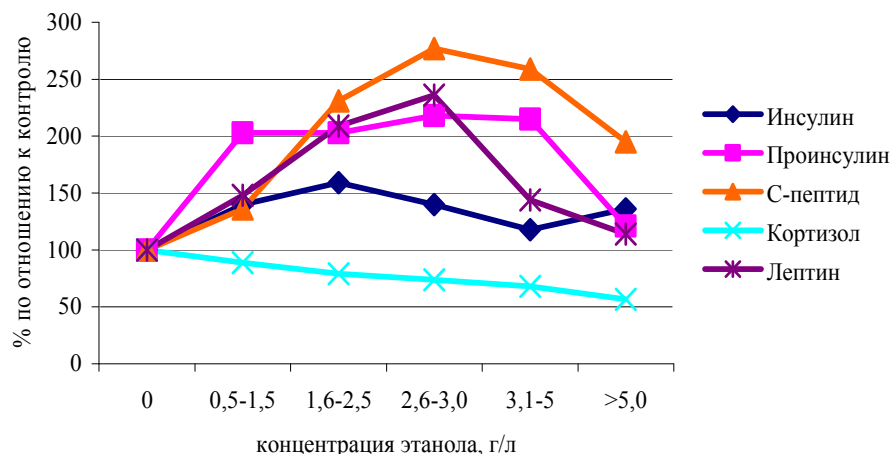


Рисунок 2 — Относительное содержание гормонов в сыворотке крови при различной степени алкогольной интоксикации

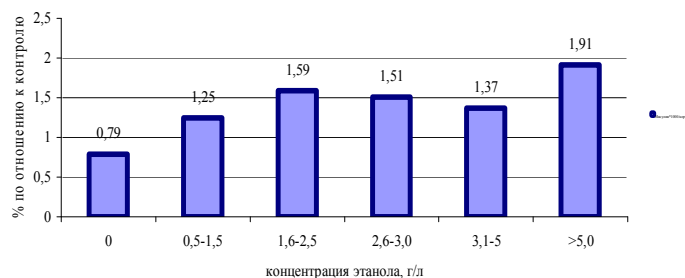


Рисунок 3 — Соотношение концентраций инсулина и кортизола в крови при алкогольной интоксикации

Выводы

1. Установлено, что в диапазоне концентраций этанола в сыворотке крови 0,5–5,0 г/л и более концентрация трийодтиронина в ней не изменяется. В то же время содержание кортизола уменьшается при уровне алкоголя более 1,5 г/л.

2. Концентрация инсулина, С-пептида и проинсулина повышена при содержании этанола в сыворотке крови в диапазонах 0,5–3,0 г/л, 1,6–5,0 г/л и 0,5–5,0 г/л соответственно.

3. Выявленное увеличение в сыворотке крови содержания предшественника инсулина — проинсулина, а также С-пептида, может быть использовано в качестве дополнительного критерия нарушения функции поджелудочной железы при алкогольной интоксикации.

4. Зависимость между содержанием лептина и концентрацией этанола в сыворотке крови напоминает таковую между содержанием инсулина и концентрацией этанола. Вели-

чина отношения лептин×10/инсулин повышена в интервале концентраций этанола в сыворотке крови 0,5–5,0 г/л. Это дает основания полагать, что концентрация лептина более точно отражает состояние интоксикации этанолом, чем концентрация инсулина.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Островский, Ю. М.* Аминокислоты в патогенезе, диагностике и лечении алкоголизма / Ю. М. Островский, С. Ю. Островский. — Мн.: Наука і тэхніка, 1995. — 280 с.
2. *Зороастров, О. М.* Критерии диагностики острого отравления этиловым алкоголем как причины смерти / О. М. Зороастров // СМЭ. — 2005. — № 2. — С. 16–18.
3. *Васильева, Е. В.* Ацетальдегид и некоторые биохимические параметры при алкогольных интоксикациях / Е. В. Васильева, Ю. Е. Морозов, О. Н. Лопаткин // СМЭ. — 2004. — № 2. — С. 23–27.
4. *Баженов, Ю. И.* Влияние этанола на физиологические функции организма / Ю. И. Баженов, А. Ф. Баженова, Я. Ю. Волкова // Вестник Ивановского государственного университета. Серия «Биология. Химия. Физика. Математика». — 2002. — Вып. 3. — С. 3–13.
5. *Ушакова, М. М.* Допустимая пороговая концентрация этанола при судебно-химической экспертизе / М. М. Ушакова, И. Н. Шумайлов, К. П. Ионова // СМЭ. — 1987. — № 2. — С. 43–45.

6. Васильева, Е. В. Ацетальдегид и некоторые биохимические параметры при алкогольных интоксикациях / Е. В. Васильева, Ю. Е. Морозов, О. Н. Лопаткин // СМЭ. — 2004. — № 2. — С. 23–27.

7. Латенков В.П. Биоритмы и алкоголь/ В.П. Латенков, Г.Д. Губин // — Новосибирск: Наука, 1987. — 173 с.

8. Аль-Турки Али Али Влияние этанола на специфичность биохимических исследований в сыворотке крови / Аль-Турки Али Али, Е. О. Данченко // Сб. матер. VII съезда специалистов клинической лабораторной диагностики Республики Беларусь «Клиническая лабораторная диагностика в XXI веке». — Мн., 2007. — С. 37–39.

Поступила 17.02.2009

УДК 616-002:618.34

МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ РАЗРЫВЕ АМНИОТИЧЕСКИХ МЕМБРАН

И. А. Корбут, Е. И. Барановская, Е. В. Воропаев,
Л. Г. Барри, Н. М. Голубых

Гомельский государственный медицинский университет

Цель: исследовать роль лактоферрина, интерферона- α , интерферона- γ , интерлейкина-1 β , рецепторного антагониста интерлейкина-1 β при преждевременном разрыве амниотических мембран.

Материал и метод: методом ИФА исследованы концентрации лактоферрина, интерферона- α , интерферона- γ , интерлейкина-1 β , рецепторного антагониста интерлейкина-1 β в периферической крови, пуповинной крови и околоплодных водах при срочных родах. Статистическая обработка: Т- и U-критерий Манна-Уитни с поправкой Йейтса, ранговая корреляция Спирмена, вычисление медианы, отношения шансов и доверительного интервала.

Результаты: при преждевременном разрыве плодных оболочек концентрация лактоферрина в периферической крови ниже ($p < 0,005$), а IL-1 β — выше ($p < 0,02$), чем при своевременном. При своевременном вскрытии амниотических мембран повышена концентрация RA-IL-1 β в околоплодных водах по сравнению с пуповинной ($p < 0,001$) и материнской кровью ($p < 0,001$). Увеличение продолжительности безводного интервала повышает уровень α -IF ($p = 0,05$) и снижает уровень лактоферрина ($p = 0,02$) в пуповинной крови.

Ключевые слова: интерферон- α , интерферон- γ , интерлейкин-1 β , рецепторный антагонист интерлейкина-1 β , лактоферрин, преждевременный разрыв плодных оболочек.

INFLAMMATION MARKERS AT PREMATURE RUPTURE OF AMNIOTIC MEMBRANES

I. A. Korbut, E. I. Baranovskaja, E. V. Voropayev,
L. G. Barry, N. M. Golubyh

Gomel State Medical University

Purpose: reveale role: lactoferrin, interferon- α , interferon- γ , interleukin-1 β , receptor antagonist interleukin-1 β at premature rupture amniotic membranes.

Material and method: ELISA detected concentration of lactoferrin, interferon- α , interferon- γ , interleukin-1 β , receptor antagonist interleukin-1 β in peripheral blood, umbilical blood, amniotic fluid. Statistica: Mann-Whitney T & U-test, Spearman rank, calculation median, odds ratio and confidence interval.

Results: at premature rupture amniotic membranes lactoferrin in peripheral blood is lower ($p < 0,005$), and IL-1 β — is higher ($p < 0,02$), than at duly. At duly rupture RA-IL-1 β concentration in amniotic fluid is increased in comparison with umbilical ($p < 0,001$) and mather's blood ($p < 0,001$). The increase in duration waterless interval raises α -IF ($p = 0,05$) level and is reduced lactoferrin ($p = 0,02$) in umbilical blood.

Key words: lactoferrin, interferon- α , interferon- γ , interleukin-1 β , receptor antagonist interleukin-1 β , premature rupture amniotic membranes.

Введение

Преждевременный разрыв плодных оболочек (с излитием околоплодных вод до начала регулярной родовой деятельности) происходит в 4–12 % всех родов (Toth et al., 1988; Creasy, 1991). Основной причиной указанной патологии является клиническая или субклиническая внутриматочная инфекция (Riegel, 1982). Под действием самого возбудителя (обычно β -

гемолитических стрептококков группы В, анаэробов, E.coli, коагулазанегативных стафилококков) или медиаторов воспаления в макрофагах, моноцитах, Т-лимфоцитах активизируется синтез и высвобождение цитокинов [1, 2]. Эти молекулы действуют по пара- или аутокринному типу и индуцируют синтез простагландинов, участвующих в активации родовой деятельности. По данным Hampl M. (1995), при