

# Нарушение обмена углеводсодержащих соединений при алкогольной интоксикации

**БУЛГАКОВА В.С.**

ассистент кафедры биохимии и лабораторной медицины  
с курсом клинической лабораторной диагностики ПДО

**ВЫСОКОГОРСКИЙ В.Е.**

д.м.н., профессор, зав. кафедрой биохимии и лабораторной медицины  
с курсом клинической лабораторной диагностики ПДО

**ПРИТЫКИНА Т.В.**

к.м.н., с.н.с. ЦНИЛ ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия  
федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

**ТИТОВ С.С.**

главный врач Омского областного наркологического диспансера

С целью уточнения влияния алкогольной интоксикации на обмен углеводсодержащих соединений было проведено определение концентрации мукопротеинов, сиаловых кислот, орозомукоида, фибронектина, фруктозаминов, гликозаминогликанов и глюкуроновой кислоты в сыворотке крови больных алкоголизмом, а также в сыворотке крови животных при экспериментальной алкогольной интоксикации. Обнаружено статистически значимое увеличение концентрации мукопротеинов на 93% ( $p < 0,01$ ), орозомукоида на 84% ( $p < 0,01$ ) и сиаловых кислот на 35% ( $p < 0,05$ ) в сыворотке крови при клиническом исследовании и в эксперименте. Выявлена позитивная корреляция между содержанием мукопротеинов ( $r = 0,720$ ;  $p < 0,05$ ), орозомукоида ( $r = 0,560$ ;  $p < 0,05$ ) и сиаловых кислот ( $r = 0,360$ ;  $p < 0,05$ ) в крови и длительностью интоксикации алкоголем. Обнаружено увеличение концентрации компонентов протеогликанов — гликозаминогликанов и глюкуроновой кислоты в печени животных при длительной алкоголизации. Полученные данные говорят о значительном нарушении метаболизма гликопротеинов и протеогликанов в условиях алкогольной интоксикации.

**Ключевые слова:** алкогольная интоксикация, алкоголизм, углеводный обмен, гликопротеины, протеогликаны

## Введение

Известен гипогликемический эффект умеренного употребления этанола [19], что объясняется нарушением процессов глюконеогенеза [1], повышением чувствительности тканей к инсулину [3, 20]. Кроме того, в последнее время появляется все больше сведений о нарушениях углеводного обмена у больных алкоголизмом. Подтверждением этого являются данные о повышении в крови больных алкоголизмом уровня свободных сиаловых кислот [17], появлении в кровотоке углеводдефицитных белков, таких, как углеводдефицитные трансферрин [5, 7, 8, 11, 16, 22], аполипопротеин J [9, 10], аполипопротеин E [14]. Эти метаболические нарушения могут быть обусловлены повышением активности плазматической сиалидазы [8, 9], нарушением процессов гликозилирования при образовании углевод-белковых комплексов [9, 17], снижением активности гликозилтрансфераз: сиалил-, галактозил- и N-ацетилглюкозаминтрансфераз [6, 9, 21].

В последние годы одним из наиболее информативных маркеров алкогольной интоксикации признан уровень углеводдефицитного трансферрина [5]. Кроме того, к перспективным маркерам чрезмерного употребления алкоголя относят уровень сиаловой кислоты, глюкуронидов [4, 13, 18], определение концентрации которых в крови еще не используется в широкой клинической практике.

Так как изменения уровня этих углеводсодержащих субстратов отражают нарушения углеводного обмена, процессов сиалирования и гликирования белков при алкогольной интоксикации, то представляется актуальным выявление роли углеводных компонентов в развитии алкогольной интоксикации.

## Пациенты и методы исследования

В основу работы положен анализ биохимических исследований сыворотки крови пациентов с хроническим алкоголизмом и лиц контрольной группы.

Диагноз хронический алкоголизм (ХА) (F10.302, F10.242) был установлен и подтвержден на основании отраслевых стандартов. Обследованы 35 находившихся на лечении в ООнд мужчин с ХА II стадии и длительностью заболевания 10—20 лет. Забор крови проводился при поступлении в стационар и через 3—4 недели пребывания в нем. Все больные при поступлении находились в состоянии абстинентного синдрома. В контрольную группу вошли 24 психически и соматически здоровых мужчины (работники промышленного предприятия, отобранные после проведения диспансерного осмотра), у которых при анкетировании не выявлено злоупотребления алкоголем и исключался эпизодический прием алкоголя в течение двух недель перед исследованием.

Все больные ХА были разделены на две группы: 15 чел. обследованы при поступлении на стационарное лечение, 20 больных обследованы через 3—4 недели воздержания от приема алкоголя.

При моделировании хронической алкогольной интоксикации животные получали 10%-ный раствор этилового спирта в качестве единственного источника жидкости в течение 6 и 9 недель. Экспериментальные животные были разделены на 2 группы: группа контрольных животных (К), группа алкоголизованных животных (А).

Уровень мукопротеинов и тирозина определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Mars с использованием тест-системы компании Hospitex; концентрацию сиаловых кислот — набором реактивов «Сиалотест-80» («РеаХим», г.Ижевск); содержание орозомукоида — реагентами фирмы Sentinel (Италия); концентрацию фибронектина — тест-системой фирмы Иммунотех. Уровень гликозаминогликанов (ГАГ) и глюкуроновой кислоты (ГК) определяли с помощью карбазольной реакции Дише [2].

Достоверность различий между сравниваемыми величинами оценивалась с помощью непараметрического критерия Манна—Уитни. Критический уровень значимости статистических гипотез принимался равным 0,05. Зависимость между отдельными показателями выявляли методом корреляционного анализа: определяли непараметрический критерий — коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистическая обработка данных проводилась с применением пакета статистических программ Biostat.

### Результаты исследования и их обсуждение

При исследовании содержания сиаловых кислот установлено, что у больных ХА при поступлении количество сиаловых кислот в сыворотке крови превышает показатель контрольной группы на 35% ( $p < 0,05$ ).

Полученные результаты позволили выявить значительное повышение количества мукопротеинов в сыворотке крови лиц, злоупотребляющих алкоголем, их концентрация возросла на 93% ( $p < 0,01$ ) по отношению к группе здоровых доноров (табл. 1). Также отмечено увеличение концентрации орозомукоида. Данный показатель превысил значение группы контроля на 84% ( $p < 0,01$ ; табл. 1).

Уровень ГАГ и ГК в сыворотке крови лиц, злоупотребляющих алкоголем, не отличается статистически от данных контрольной группы.

При изучении корреляционных связей выявлена позитивная корреляция между

Концентрация гликопротеинов в сыворотке крови больных ХА ( $M \pm m$ )

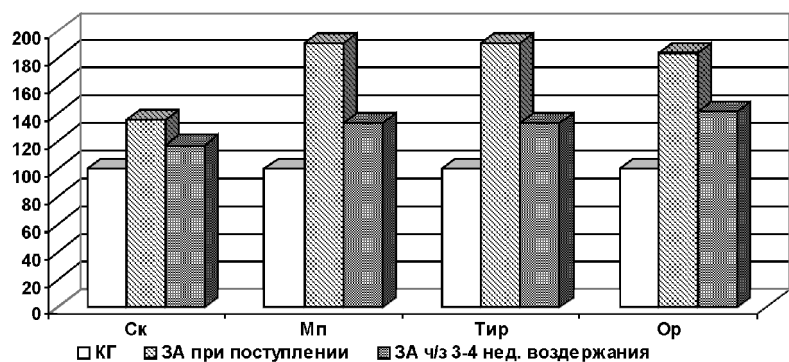
Показатели	Контрольная группа (n=24)	Больные ХА, (при поступлении, n=15)
Сиаловые кислоты, мМ/л	2,63±0,05	3,55±0,14 pU<0,05
Мукопротеины, мг/дл	94,90±3,96	182,000,42 pU<0,01
Орозомукоид, г/л	0,83±0,04	1,53±0,13 pU<0,01
Фибронектин, мг/дл	31,33±0,59	31,93±2,27
Фруктозамины, мМ/л	2,53±0,06	2,78±0,14

Примечание. М — среднее арифметическое; m — ошибка среднего арифметического; n — количество животных в группе; pU — степень достоверности различий с контрольной группой по критерию U

длительностью интоксикации алкоголем и содержанием мукопротеинов ( $r = 0,720$ ;  $p < 0,05$ ), орозомукоида ( $r = 0,560$ ;  $p < 0,05$ ) и сиаловых кислот ( $r = 0,360$ ;  $p < 0,05$ ) сыворотки крови (рисунок).

Таким образом, в совокупности с другими лабораторными тестами, клиническими данными, количественный анализ гликопротеинов может позволить оценивать длительность токсического воздействия алкоголя.

В сыворотке крови больных алкоголизмом через 3—4 недели воздержания от приема алкоголя наблюдается снижение концентрации мукопротеинов, тирозина, орозомукоида и сиаловых кислот в сравнении с показателями при поступлении. При этом величина данных показателей приблизилась к контрольным значениям — статистически значимых различий не обнаружено в группах ХА при длительном воздержании от употребления алкоголя и здоровых доноров (рисунок).



Содержание гликопротеинов в сыворотке крови больных ХА при поступлении и через 3—4 недели воздержания от приема алкоголя:

\* — статистически значимые отличия от группы контроля, # — статистически значимые отличия от группы ХА при поступлении)

Результаты клинических наблюдений в определенной степени подтвердились и при экспериментальном исследовании. Начиная с 7-го дня алкоголизации животных наблюдалось увеличение в плазме крови концентрации мукопротеинов. Уровень сиаловых кислот превышал данные контроля как при однократной интоксикации (через 24 ч), так и при длительной алкоголизации (64 сут.).

В плазме крови концентрация ГАГ и ГК не отличалась от данных контрольной группы (табл. 2).

Однако при исследовании концентрации ГАГ и ГК в печени установлено, что длительная алкоголизация приводит к увеличению концентрации ГАГ печени. Концентрация ГК также была выше данных контрольной группы, начиная с 7-го дня алкоголизации (табл. 3).

Полученные результаты подтверждают известные данные К. Chrostek с соавторами (2007 г.) об увеличении концентрации в крови алкоголиков общего количества и свободной формы сиаловой кислоты. Было установлено также повышение концентрации  $\alpha_1$ -антитрипсина, кислого  $\alpha$ -1-гликопротеина, при уменьшении уровня трансферрина. Увеличение концентрации сиаловой кислоты обусловлено нарушением процессов сиалирования, интенсивности десиалирования, что подтверждается появлением у алкоголиков углеводдефицитного трансферрина, несовершенных ганглиозидов [8].

Нарушение процессов синтеза гликопротеинов, гликозилирования вызвано, по данным R. Guasch с соавторами, уменьшением активности галактозилтрансферазы, изменением функционирования аппарата Гольджи в печени алкоголизованных животных и является одним из звеньев патогенеза алкогольного поражения печени [12]. Эти экспериментальные данные подтверждены исследованиями уровня м-РНК в образцах печени умерших, отличавшихся различным потреблением алкоголя. Уровень м-РНК сиалилтран-

сферазы значительно снижен в печени злоупотребляющих алкоголем пациентов в сравнении с показателями у трезвенников [15]. В связи с этим появление асиалоконъюгантов авторы объясняют нарушением регуляции гена сиалилтрансферазы. Потеря сиаловой кислоты белками положительно коррелирует с длительностью потребления алкоголя [10].

С учетом этих данных литературы увеличение в наших исследованиях концентрации в сыворотке крови сиаловой кислоты, мукопротеинов, орозомукоидов можно рассматривать как маркеры интоксикации, а их нормализацию оценивать как благоприятный признак, свидетельствующий об эффективности лечения и инволюции патологического процесса.

Нарушения метаболизма углеводсодержащих комплексов у алкоголиков, характеризующиеся увеличением концентрации сиаловой кислоты, мукопротеинов в сыворотке крови может проявляться изменением синтеза не только гликопротеинов, но и протеогликанов. Это подтверждают наши данные об увеличении ГАГ и ГК в печени, что характеризует интенсификацию процессов образования соединительной ткани, формирования фиброза и цирротических изменений в печени.

### Выводы

У больных алкоголизмом наблюдается значительное увеличение в сыворотке крови показателей обмена гликопротеинов (мукопротеинов, орозомукоида и сиаловых кислот).

Степень увеличения концентрации гликопротеинов в крови лиц, злоупотребляющих алкоголем, находится в прямой зависимости от длительности злоупотребления алкоголем. Период воздержания от приема алкоголя способствует снижению концентрации углеводно-белковых комплексов в крови пациентов, больных ХА.

Таблица 2

Уровень ГАГ, ГК, МП и СК в плазме крови животных (M $\pm$ m)

Показатели	Контрольная группа	Однократная алкоголизация	Алкоголизация в течение 2 мес.
ГАГ, мкг/л	2,03 $\pm$ 0,1	2,42 $\pm$ 0,30	pU=0,295
ГК, мкг/л	0,57 $\pm$ 0,05	0,42 $\pm$ 0,05	pU=0,044
МП, мг/дл	73,5 $\pm$ 9,5	72,7 $\pm$ 12,8	pU=0,385
СК, ммоль/л	1,7 $\pm$ 0,1	2,8 $\pm$ 0,2	pU=0,003

Таблица 3

Концентрация гликозаминов и глюкуроновой кислоты в печени животных (M $\pm$ m)

Показатели	Контрольная группа	Однократная алкоголизация	Алкоголизация в течение 2 мес.
ГАГ, мкг/кг	42,6 $\pm$ 3,1	47,0 $\pm$ 3,7	pU=0,346
ГК, мкг/кг	63,5 $\pm$ 5,1	88,7 $\pm$ 6,2	pU=0,092

## Список литературы

1. Абрикосова С.Ю., Абрикосова С.Ю., Балаболкин М.И., Лильин Е.Т. Гормональная функция островкового аппарата поджелудочной железы у больных хроническим алкоголизмом // Клин. Мед. — 1986. — №10. — С. 123—125.
2. Шараев П.Н. Биохимические методы анализа показателей обмена биополимеров соединительной ткани. — Ижевск: Метод. рекомендации МЗ РФ, 1990. — 15 с.
3. Avogaro A., Sambataro M., Marangoni A., Pianta A., Vettor R., Pagano C., Marescotti M.C., Tiengo A., Beltramello G. Moderate alcohol consumption, glucose metabolism and lipolysis: the effect on adiponectin and tumor necrosis factor alpha // J. Endocrinol. Invest. — 2003. — Vol. 26, №12. — P. 1213—1218.
4. Niemela O. Biomarkers in alcoholism // Clin. Chim. Acta. — 2007. — Vol. 377, №1—2. — P. 39—49.
5. Bortolotti F., De Paoli G., Tagliaro F. Carbohydrate-deficient transferrin (CDT) as a marker of alcohol abuse: a critical review of the literature 2001—2005 // J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. — 2006. — Vol. 84, №1—2. — P. 96—109.
6. Cottalasso D. et al. Effect of chronic ethanol consumption on glycosylation processes in rat liver microsomes and Golgi apparatus // Alcohol Alcohol. — 1996. — Vol. 31, №1. — P. 51—59.
7. Suzuki M. et al. Induction of transferrin receptor by ethanol in rat primary hepatocyte culture // Alcohol Clin. Exp. Res. — 2004. — Vol. 28, №8. — P. 98—105.
8. Garige M., Azuine M.A., Lakshman M.R. Chronic ethanol consumption down-regulates CMP-NeuAc:GM3 alpha 2,8-sialyltransferase (ST8Sia-1) gene in the rat brain // Neurochem. Int. — 2006. — Vol. 49, №3. — P. 312—318.
9. Ghosh P., Hale E.A., Lakshman R. Long-term ethanol exposure alters the sialylation index of plasma apolipoprotein J (Apo J) in rats // Alcohol Clin. Exp. Res. — 1999. — Vol. 23, №4. — P. 720—725.
10. Ghosh P., Hale E.A., Lakshman M.R. Plasma sialic-acid index of apolipoprotein J (SIJ): a new alcohol intake marker // Alcohol. — 2001. — Vol. 25, №3. — P. 173—179.
11. Golka K., Wiese A. Carbohydrate-deficient transferrin (CDT) — a biomarker for long-term alcohol consumption // J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev. — 2004. — Vol. 7, №4. — P. 319—337.
12. Guasch R., Renau-Piqueras J., Gueri C. Chronic ethanol consumption induces accumulation of proteins in the liver Golgi apparatus and decreases galactosyltransferase activity // Alcohol Clin. Exp. Res. — 1992. — Vol. 16, №5. — P. 942—948.
13. Helander A. Biological markers in alcoholism // J. Neural. Transm. Suppl. — 2003. — Vol. 66. — P. 15—32.
14. Lakshman M.R., Rao M.N., Marmillot P. Alcohol and molecular regulation of protein glycosylation and function // Alcohol. — 1999. — Vol. 19, №3. — P. 239—247.
15. Gong M. et al. Liver Galbeta1,4GlcNAc alpha2,6-sialyltransferase is down-regulated in human alcoholics: possible cause for the appearance of asialoconjugates // Metabolism. — 2007. — Vol. 56, №9. — P. 1241—1247.
16. Methuen T., Kylanpaa L., Kekalainen O., Halonen T., Tuikiainen E., Sarna S., Kempainen E., Haapiainen R., Puolakkainen P., Salaspuro M.P. Disialotransferrin, determined by capillary electrophoresis, is an accurate biomarker for alcoholic cause of acute pancreatitis // Pancreas. — 2007. — Vol. 34, №4. — P. 405—409.
17. Chrostek L. et al. Relationship between serum sialic acid and sialylated glycoproteins in alcoholics // Alcohol Alcohol. — 2007. — Jun. 15.
18. Hannuksela M.L. et al. Review: Biochemical markers of alcoholism // Clin. Chem. Lab. Med. — 2007. — Jun 20.
19. Shai I., Wainstein J., Harman-Boehm I., Raz I., Fraser D., Rudich A., Stampfer M.J. Glycemic effects of moderate alcohol intake among patients with type 2 diabetes: A Multi-center, randomized clinical intervention trial / Diabetes Care. — 2007. — Sep 11.
20. Sierksma A., Patel H., Ouchi N., Kihara S., Funahashi T., Heine R.J., Grobbee D.E., Kluff C., Hendriks H.F. Effect of moderate alcohol consumption on adiponectin, tumor necrosis factor-alpha, and insulin sensitivity // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27, №1. — P. 184—189.
21. Stibler H., Borg S. Glycoprotein glycosyltransferase activities in serum in alcohol-abusing patients and healthy controls // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 1991. — Vol. 51, №1. — P. 43—51.
22. Ohtsuka T. et al. Use of serum carbohydrate-deficient transferrin values to exclude alcoholic hepatitis from non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study // Alcohol Clin. Exp. Res. — 2005. — Vol. 29, №12. — P. 236—239.

## CHANGE OF GLYCOL-CONTAINING COMPOUNDS METABOLISM IN ALCOHOL INTOXICATION

BULGAKOVA V.S.

postgraduate scientist, Omsk State Medical Academy, Omsk

VYSOKOGORSKI V.E.

Dr. med.sci., professor. Head of biochemistry chair of Omsk State Medical Academy, Omsk

PRITYKINA T.V.

cand.med.sci., senior researcher of SSIL of Omsk State Medical Academy, Omsk

TITOV S.S.

lead physician of regional narcology hospital, Omsk

*The aim of this study is to estimate state of glycol-containing compounds metabolism in alcohol intoxication. The levels of mucoproteins, sialic acids,  $\alpha_1$ -acidglycoproteins, fibronectin, fructosamins, GAG, glucuronic acid in serum of alcoholic patients, and in hepar and serum of rats were investigated. Significant increasing levels of mucoproteins on 93% ( $p < 0,01$ ),  $\alpha_1$ -acidglycoproteins on 84% ( $p < 0,01$ ), sialic acids on 35% ( $p < 0,01$ ) in serum of alcoholic patients. The test mucoproteins, sialic acids,  $\alpha_1$ -acidglycoproteins positively correlated with long-term ethanol exposure. Furthermore, the level of compounds of proteoglycans (GAG, glucuronic acid) in long-term alcoholic intoxication was increased. These data demonstrate a disturbance of proteoglycans and glycoproteins metabolism in ethanol intoxication.*