

УДК 577.175.44:577.175.72: [547.262:547.943]:57.084

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА ЩИТОВИДНОЙ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗ ПРИ ОДНОКРАТНОМ ВВЕДЕНИИ АЛКОГОЛЯ И МОРФИНА

С.В. Лелевич, к.м.н.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

При введении малых и средних доз алкоголя и морфина отмечались разнонаправленные эффекты в отношении уровня гликемии, а также ингибирующее влияние данных соединений на выработку инсулина при назначении их больших доз (5 г/кг и 40 мг/кг). Влияние алкоголя и морфина на гормональный статус щитовидной железы и секрецию ТТГ обнаруживает определенную схожесть. Дозозависимый эффект острой алкогольной и морфиновой интоксикации на концентрации T_4 и ТТГ в сыворотке сопровождался практически полным отсутствием влияния на содержание T_3 . Уровень ТСГ снижался при введении максимальных количеств этанола (5 г/кг) и морфина (40 мг/кг).

Ключевые слова: алкоголь, морфин, глюкоза, инсулин, тироксин.

Differently directed effects on glycemia level were noted when introducing small and average doses of alcohol and morphine. An inhibitory influence of these medicaments on insulin production under big doses (5 g/kg and 40 mg/kg) was observed as well. The influence of alcohol and morphine on hormonal status of the thyroid gland and secretion of TTG shows certain similarity. Dose-dependent effect of acute alcohol and morphine intoxication on concentrations of T_4 and TTG in serum was accompanied by practically full absence of influence upon the contents of T_3 . The level of TAG decreased when introducing maximum doses of ethanol (5g/kg) and morphine (40 mg/kg).

Key words: alcohol, morphine, glucose, insulin, thyroxine.

Введение

Психотропную активность алкоголя и наркотиков необходимо рассматривать как констелляцию множества эффектов. Это специфическое влияние на ЦНС, а также неспецифические эффекты, связанные с токсичностью данных соединений. В процессе формирования алкоголизма и наркоманий как болезней последнее играет все более значимую роль [2, 3]. Именно токсическое поражение и функциональная недостаточность жизненно важных органов является причиной снижения резистентности к факторам внешней среды, преждевременного старения и смерти пациентов [2, 3]. С учетом важной роли гормональной регуляции многих метаболических процессов организма особое место среди висцеральных нарушений при алкоголизме и наркоманиях занимают эндокринопатии.

Этанол оказывает выраженное модифицирующее действие на эндокринные железы, что обусловлено его влиянием на клеточный и тканевой метаболизм. Большинство исследований в данной области посвящено влиянию хронической алкогольной интоксикации на функциональное состояние желез внутренней секреции. Так, одно из первых мест среди эндокринопатий, вызываемых длительным введением алкоголя, отводится нарушениям в гипофизарно-гонадальной системе [9]. Алкогольная интоксикация сопровождается снижением продукции тестостерона, увеличением содержания эстрадиола и изменением секреции специфических рилизинг-факторов [8]. Повреждение поджелудочной железы является частым нарушением, развивающимся при хронической алкогольной интоксикации, и по своей прогностической значимости занимает важное место после алкогольной гепатопатии [9]. Этанол, длительно поступающий в организм, вызывает изменения в железах внутренней секреции посредством влияния на ЦНС, рилизинг-факторы и уровень цАМФ [8].

Однократное введение этанола (внутрижелудочно, 2,5 г/кг) сопровождается падением уровня инсулина в сыворотке крови крыс [7]. Предполагают, что это реализуется посредством угнетения алкоголем функции β -клеток. Острая алкогольная интоксикация оказывает влияние на

функциональную активность щитовидной железы, что проявляется нарушением метаболизма в тиреоидной паренхиме и изменением ее морфофункционального состояния [7]. В результате этого нарушается синтез тироксина, изменяются концентрации в сыворотке тироксинсвязывающего глобулина и трийодтиронина. Введение морфина оказывает стимулирующий эффект на секреторную функцию, а также вызывает определенные морфофункциональные изменения в паренхиме щитовидной железы [14].

Исследований, посвященных сравнительному изучению влияния однократного введения алкоголя и морфина на морфофункциональное состояние желез внутренней секреции, в литературе крайне мало. Учитывая важную роль желез внутренней секреции в регуляции многих обменных процессов в организме, представлялось обоснованным провести сравнительный анализ механизмов действия однократно введенного алкоголя и морфина на их функциональное состояние.

Целью работы являлась сравнительная оценка влияния острой алкогольной и морфиновой интоксикации на гормональный статус щитовидной и поджелудочной желез, а также уровень гликемии у крыс.

Материалы и методы

С целью обеспечения возможности корректного сравнения метаболических эффектов острой алкогольной и морфиновой интоксикации, а также учитывая общепринятые представления об экспериментальных подходах в изучении данных состояний, нами были использованы малые, средние и большие дозы данных соединений [5, 13]. При моделировании острой алкогольной интоксикации это, соответственно, 1, 2,5 и 5 г/кг массы тела, при введении морфина гидрохлорида – 10, 20 и 40 мг/кг.

В эксперименте по моделированию острой алкогольной интоксикации (ОАИ) было использовано 29 белых беспородных крыс-самцов, массой 180–220 грамм. Особям первой экспериментальной группы (контроль) внутрижелудочно вводили 1 мл физиологического раствора NaCl, второй (7 животных) – 10% раствор этанола в дозе 1 г/кг, третьей – 25% раствор этанола в дозе 2,5 г/кг и четвертой – 25% раствор этанола в количестве 5 г/кг массы

тела. Декапитацию производили через 1 час после инъекций.

Острую морфиновую интоксикацию (ОМИ) моделировали на 32 белых беспородных крысах-самцах массой 180-200 г. Животные содержались на стандартном рационе вивария при свободном доступе к воде. ОМИ вызывали однократным внутривенным введением 1% раствора морфина гидрохлорида. Особи 2-й группы получали наркотик в дозе 10 мг/кг массы тела, 3-й группы – 20 мг/кг, 4-й группы – 40 мг/кг. Контрольным животным (1-я группа) вводили эквивалентное количество 0,9% раствора NaCl. Декапитацию проводили через 1 час после инъекции. Перед декапитацией все животные 12 часов содержались без пищи при свободном доступе к воде.

Уровень гликемии в сыворотке крови определяли глюкооксидазным методом [4] стандартными наборами реактивов, а концентрацию гормонов (инсулина, трийодтиронина (T_3), тироксина (T_4) и тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ)) и тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) в крови – применяя радиоиммунологический анализ. Для этого использовали стандартные наборы реактивов ИБОХ НАН Беларуси.

Статистическую обработку данных выполняли с применением методов непараметрической статистики. Для сравнения значений независимых выборок использовался U-критерий Манна-Уитни, а взаимосвязь между исследуемыми показателями устанавливалась при помощи корреляционного анализа по Спирмену. При этом использовался пакет статистических программ STATISTICA 7.0.

Результаты и обсуждение

При введении алкоголя в дозе 1 г/кг содержание инсулина в сыворотке крови снижалось и составляло 62% ($p < 0,05$) от контрольного (Табл.). Уровень гликемии при этом не отличался от значений 1-й группы. Функциональная активность щитовидной железы на фоне слабовыраженной алкогольной интоксикации существенно не изменялась, на что указывали стабильные уровни T_4 , T_3 и ТТГ в сыворотке.

Введение этанола в средней дозе (2,5 г/кг) сопровождалось нарушениями эндокринной деятельности щитовидной и поджелудочной желез. Концентрация инсулина в сравнении с предыдущей экспериментальной группой несколько повышалась, но продолжала оставаться ниже контрольного уровня (Табл.), что, наряду с другими факторами, могло являться причиной развития гипергликемии у животных данной группы. Концентрация T_4 при введении 2,5 г/кг этанола повышалась на 37% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем, что согласовывалось с увеличением в сыворотке крови содержания ТТГ (табл.).

Введение этанола в дозе 5,0 г/кг приводило к увеличению уровня T_4 и ТТГ. Причем изменение концентрации данных гормонов являлось наиболее выраженным для

всех экспериментальных групп (Табл.). Концентрация T_3 при этом не отличалась от контрольного уровня.

Введение морфина в дозе 10 мг/кг сопровождалось статистически значимым увеличением содержания глюкозы в сыворотке крови (табл.). Однако увеличение уровня гликемии у особей 2-й группы отмечалось при неизменном содержании инсулина. Такое соотношение данных взаимосвязанных между собой параметров в известной степени можно объяснить изменением тиреоидного статуса. При острой морфиновой интоксикации (10 мг/кг) содержание тироксина в сыворотке крови резко возросло, увеличиваясь в 2,6 раза в сравнении с контролем (табл.). Характерно, что гипертироксинемия у животных 2-й группы наблюдалась на фоне пониженного содержания тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) (табл.).

Введение морфина в дозе 20 мг/кг не приводило к изменению уровня гликемии у экспериментальных животных, что согласовывалось со стабильным уровнем инсулина в крови (табл.). Во же время при введении наркотика в данном количестве содержание тироксина в сыворотке крови повышалось в 2,93 раза, а уровень ТСГ снижался на 64% ($p < 0,001$) в сравнении с контролем. На этом фоне отмечалось повышение содержания ТТГ (в 2,4 раза).

При выраженной морфиновой интоксикации (40 мг/кг) уровень гликемии соответствовал контрольному, что регистрировалось на фоне значительного (на 52%; $p < 0,001$) снижения концентрации инсулина в сравнении с контрольной группой (табл.). Эти сдвиги отмечались при изменении функциональной активности щитовидной железы, которая проявлялась и при введении меньших доз наркотика. Так, уровни тироксина и трийодтиронина при назначении большой дозы морфина превышали контрольный, а содержание тироксинсвязывающего глобулина, наоборот, снижалось (табл.). Увеличение содержания тиреоидных гормонов в сыворотке крови у особей 4-й группы ассоциировалось с повышением уровня ТТГ.

При введении алкоголя и морфина в малых дозах (1 г/кг и 10 мг/кг, соответственно) наблюдался определенный дисбаланс между уровнем гликемии и концентрацией инсулина в крови: при острой алкогольной интоксикации на фоне нормального уровня глюкозы в сыворотке содержание гормона увеличивалось, а острая морфиновая интоксикация сопровождалась противоположными изменениями (табл.). В последнем случае рост концентрации глюкозы в крови, вероятно, объясняется значительным увеличением содержания T_4 , который при этом в несколько раз превышал контрольные значения. Стимулирование эндокринной функции щитовидной железы при острой морфиновой интоксикации сопровождается определенными морфофункциональными перестройками в ее паренхиме. Отмечено появление зон резорбции в фолликулах, изменения ультраструктурных компонентов тироцитов, а также увеличение их размеров [11, 12]. Это, по всей видимости, объясняется дезинтеграцией деятельности отдельных желез внутренней секреции при морфиновой интоксикации и, как следствие этого, развитии нарушений функционирования нейрогуморальных систем [1].

Преимущественное влияние гипертироксинемии на увеличение концентрации глюкозы в сыворотке крови подтверждают и данные корреляционного анализа (рис. 1). Зависимость между T_4 и гликемией представлена на рисунке 1 в виде корреляционного поля с линейной зависимостью между данными показателями, о чем говорит

Таблица – Эффекты острой алкогольной и морфиновой интоксикации на уровень гликемии и содержание гормонов в сыворотке крови крыс

Показатели	Острая алкогольная интоксикация			Острая морфиновая интоксикация		
	1 г/кг	2,5 г/кг	5 г/кг	10 мг/кг	20 мг/кг	40 мг/кг
Гликемия	103	135*	140*	126*	101	80
Инсулин	62*	68*	68*	97	72	47*
T_3	105	95	85	117	127	184*
T_4	114	137*	142*	263	293*	204*
ТТГ	118	225*	233*	109	244*	395*
ТСГ	87	85	69*	53*	36*	33*

Результаты выражены в процентах. 100% - контроль,

* - статистически значимые различия с контролем ($p < 0,05$)

близкое расположение точек около прямой. Статистически значимый ($p=0,00$) коэффициент корреляции Спирмена ($r=0,8017$) свидетельствует о сильной положительной связи линейного типа: увеличение уровня T_4 влечет за собой повышение гликемии. Коэффициент детерминации $r^2=0,64$ (64%) показывает высокий процент изменения уровня глюкозы в крови, объясняемый вариацией показателя T_4 .

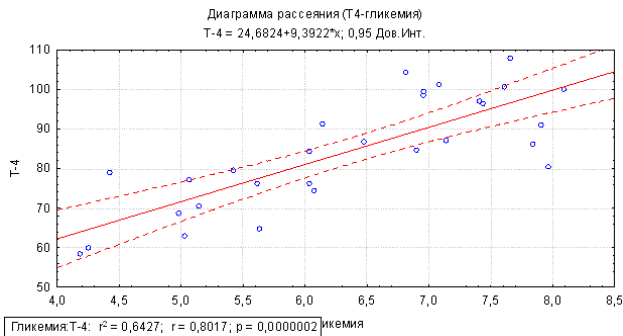


Рисунок 1 – Диаграмма рассеяния наблюдений в координатах исследуемых переменных (тироксин – гликемия) при анализе корреляционной связи в условиях острой алкогольной интоксикации

В отличие от острой алкогольной интоксикации, при однократном введении морфина не было выявлено зависимости между ростом уровня гликемии и гипертироксинемией (рис. 2). На диаграмме рассеяния видно, что ряд точек располагаются вдоль линии тренда, тогда как большинство из них вне зоны доверительного интервала. Коэффициент корреляции $r=0,29$ не является статистически значимым ($p=0,11$) и указывает на наличие слабой линейной зависимости между исследуемыми показателями.

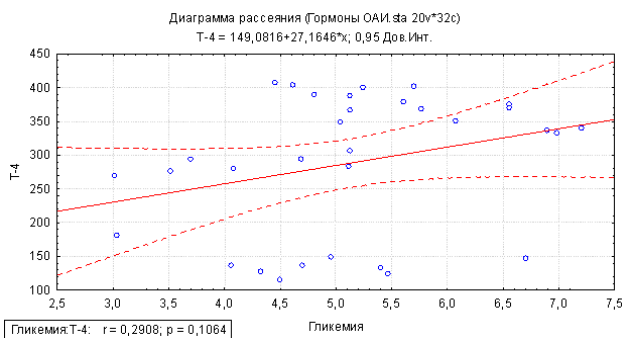


Рисунок 2 – Диаграмма рассеяния наблюдений в координатах исследуемых переменных (тироксин – гликемия) при анализе корреляционной связи в условиях острой морфиновой интоксикации

Средние количества алкоголя и морфина (2,5 г/кг и 20 мг/кг, соответственно) так же как и в случае малых доз данных соединений, вызывали разнонаправленные изменения уровней гликемии и инсулина в сыворотке (табл.). Гипергликемия, выявленная при острой алкогольной интоксикации (2,5 г/кг), согласовывалась со снижением концентрации инсулина в данных экспериментальных условиях. Последний эффект однократно введенного этанола реализуется, вероятно, посредством угнетения данной функцией β -клеток поджелудочной железы [7]. Схожесть эффектов средней дозы алкоголя и морфина проявлялась их влиянием на эндокринную функцию гипофиза и щитовидной железы. Как при острой

алкогольной (2,5 г/кг), так и морфиновой интоксикации (20 мг/кг) отмечались гипертироксинемия, увеличение концентрации ТТГ, а также отсутствие эффектов на уровень T_3 (табл.).

Гормональный дисбаланс в организме экспериментальных животных отмечался и при введении больших доз алкоголя (5 г/кг) и морфина (40 мг/кг). Различия в эффектах больших количеств данных веществ на уровень гликемии сопровождалось их идентичностью в отношении концентрации инсулина в сыворотке крови. Содержание гормона снижалось как при острой алкогольной (на 32%), так и при морфиновой интоксикации (на 53%). Вместе с тем отмечалась однонаправленность эффектов больших доз алкоголя и морфина на эндокринную функцию щитовидной железы, а также уровень ее регуляторного показателя. Это проявлялось увеличением концентраций T_4 и ТТГ в данных экспериментальных условиях (табл.). Кроме этого, необходимо отметить дозозависимый эффект этанола на содержание T_4 , а также обоих соединений на уровень ТТГ.

Вместе с этим, выявлена схожая избирательность острой алкогольной и морфиновой интоксикации на тиреоидный статус экспериментальных животных. Концентрация T_3 в большинстве экспериментальных групп не отличалась от контрольного уровня, в отличие от уровня T_4 . Данные эффекты этанола и морфина на гормоны щитовидной железы, вероятно, объясняются особенностями метаболизма последних в организме [10]. Известно, что основное количество тиреоидного гормона в крови приходится на T_4 , концентрация которого примерно в 50 раз превышает уровень T_3 . Острая алкогольная и морфиновая интоксикация приводит к стимуляции выработки ТТГ гипофизом, что, в свою очередь, потенцирует секрецию тироксина щитовидной железой. Кроме этого, необходимо учитывать место образования тиреоидных гормонов в организме. Если многостадийный биосинтез T_4 происходит в щитовидной железе, эндокринная функция которой при однократном введении алкоголя и морфина стимулируется (табл.), то основное количество T_3 образуется в периферических тканях, в частности, в печени [10]. О токсическом влиянии ксенобиотиков на последнюю хорошо известно [6], что также подтверждается снижением уровня ТСГ при введении больших доз алкоголя и морфина (Табл.). Кроме этого, необходимо отметить дозозависимый эффект острой морфиновой интоксикации на содержание данного белка в крови.

Заключение

Таким образом, при введении малых и средних доз алкоголя и морфина отмечались разнонаправленные эффекты в отношении уровня гликемии, а также ингибирующее влияние данных соединений на выработку инсулина при назначении их больших доз (5 г/кг и 40 мг/кг). Влияние алкоголя и морфина на гормональный статус щитовидной железы и секрецию ТТГ обнаруживает определенную схожесть. Дозозависимый эффект острой алкогольной и морфиновой интоксикации на концентрации T_4 и ТТГ в сыворотке сопровождался практически полным отсутствием влияния на содержание T_3 . Уровень ТСГ снижался при введении максимальных количеств этанола (5 г/кг) и морфина (40 мг/кг).

Выявленные нарушения функционального состояния щитовидной и поджелудочной железы при острой алкогольной и морфиновой интоксикации могут быть использованы при разработке методов коррекции эндокринных нарушений при острых отравлениях данными психоактивными веществами.

Литература

1. Александров, С.Г. Состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем у наркозависимых в период отмены / С.Г. Александров // Сибирь-Восток. – 2004. – № 11. – С. 20-33.
2. Востриков, В.В. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии / В.В. Востриков, В.Л. Павленко, П.Д. Шабанов. – 2004. – № 3. – С. 18-55.
3. Иванов, В.П. / В.П. Иванов. – Наркология. – 2009. – № 4. – С. 15-16.
4. Камышников, В.С. Методы клинических лабораторных исследований / В.С. Камышников. – М.: МЕДпресс-информ, 2009.
5. Курбат, М.Н. Особенности обмена нейроактивных аминокислот в коре большого мозга крыс при интоксикации морфином / М.Н. Курбат, В.В. Лелевич // Эксперим. и клиническая фармакология. – 2002. – Т. 65, № 5. – С. 27-28.
6. Лелевич, С.В. Метаболические аспекты морфиновой наркомании / С.В. Лелевич. – Гродно: ГрГМУ, 2007.
7. Лелевич, С.В. Метаболизм глюкозы в печени крыс и его гормональная регуляция при острой алкогольной интоксикации / С.В. Лелевич, А.Н. Бородинский // Журнал ГрГМУ. – 2007. – № 1. – С. 125-128.
8. Ляликов, С.А. Влияние острой алкогольной интоксикации на гормональный статус здоровых людей / С.А. Ляликов, С.Д. Орехов, П.П. Воронов, А.М. Хоха // Вопросы наркологии. – 1989. – № 4. – С. 3-7.
9. Михайлов, В.Н. Влияние острой и хронической алкогольной интоксикации на секрецию гормонов и регуляцию углеводного обмена / В.Н. Михайлов, В.Н. Ревенко, Г.Ф. Ракицкий // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2009. – № 4. – С. 61-64.
10. Скударнова, И.М. Гормоны щитовидной железы / И.М. Скударнова, Н.В. Соболева, Н.В. Мычка. – Кольцово: ЗАО «Вектор-Бест», 2006.
11. Чучкова, Н.Н. Взаимоотношения морфологических параметров в системе нейроэндокринной регуляции при воздействии морфина / Н.Н. Чучкова, В.А. Глумова, И.А. Черенков, Н.А. Юминова // Морфология. – 2004. – Вып. 125, № 3. – С. 81-85.
12. Bakalska, M. Effect of morphine of the thyroid gland morphology / M. Bakalska, R. Denkova, B. Nikotov // Докл. Бюлг. АН. – 1994. – Vol. 47, N 8. – P. 109-112.
13. Devane, C. Disposition of morphine in tissues of the pregnant rat and foetus following single and continuous intraperitoneal administration of the mother / C. Devane, J. Simpkins, D. Boulton // J. Pharm. and Pharmacol. – 1999. – Vol. 51, N 11. – P. 1283-1287.
14. Sun, H. Ультразвуковое исследование щитовидной железы и оценка ее функции у больных героиновой наркоманией / H. Sun, J. Wang // J. Med. Imag. Technol. – 2003. – Vol. 19, N 11. – P. 1494-1495.

Поступила 30.04.10