

## **ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ В УСЛОВИЯХ СВОБОДНОГО ВЫБОРА НА УРОВЕНЬ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ**

*В. А. Мхитаров*

НИИ морфологии человека РАМН, Москва

**В условиях свободного выбора между 15-%-ным раствором этанола и питьевой водой в группе из 30 самцов крыс Вистар выделились 3 подгруппы по уровню потребления алкоголя. Масса тела была повышена в группах со средним и высоким потреблением этанола. Содержание гонадотропных гормонов (ЛГ и ФСГ) у животных, потреблявших максимальное количество этанола, по сравнению с контролем было снижено, в то время как уровень тестостерона, как общего, так и свободного, повышались прямо пропорционально количеству потребляемого этанола. Индекс отношения общего тестостерона к свободному возрастал пропорционально потреблению этанола. Изменение содержания в сыворотке крови гонадотропных и половых гормонов коррелировало с уровнем потребления алкоголя**

**Ключевые слова:** половые гормоны, этанол, свободный выбор

В связи с тяжелыми медицинскими и социальными последствиями проблема алкоголизма остается актуальной для теоретической и практической медицины. Вместе с тем, многие вопросы патогенеза алкоголизма, лечения и профилактики остаются на сегодняшний день нерешенными, что обусловлено отсутствием адекватных моделей. В эксперименте для создания моделей острой или хронической алкогольной интоксикации в качестве основных методов введения этанола использовались интраперитонеальный, интрагастральный (с помощью зонда), или алиментарный путь – потребление водного раствор различных концентраций этанола [9].

В многочисленных клинических и экспериментальных исследованиях показано, что высокие дозы этанола оказывали повреждающее действие на все органы и системы, в том числе на эндокринную и репродуктивную [2,3,14]. Повреждающие эффекты этанола обусловлены воздействием, как на метаболические процессы, так и на функциональное состояние интегративных систем: нервной, эндокринной и иммунной [7].

Установлено, что этанол воздействует на репродуктивную систему как прямым путем, оказывая токсический эффект, так и опосредованно, модулируя функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы [11]. Выраженность патологических изменений в различных органах при хронической алкогольной интоксикации, как показано в ряде работ, зависит не только от дозы, но и, во многом, от индивидуальной чувствительности организма [6]. Популяция животных, если им предоставляется возможность выбора между водой и раствором этанола, подразделяется на группы предпочитающих и не предпочитающих этанол, [4,5,13]. Модели свободного потребления алкоголя по сравнению с экспериментальными моделями, в которых используется принудительное введение, являются более адекватными, так как позволяют более корректно экстраполировать результаты экспериментальных исследований на человека.

Экспериментальные работы, в которых бы проводилась оценка состояния репродуктивной системы самцов предпочитающих и не предпочитающих алкоголь в литературе отсутствуют.

Цель работы - провести оценку уровня гормонов репродуктивной системы крыс Вистар в зависимости от уровня потребления этанола в условиях свободного выбора

### Материалы и методы

Опыты были проведены на 40 половозрелых самцах крыс Вистар. Животные (n=30), находящихся в отдельных клетках, получали стандартный пищевой рацион *ad libitum*. В каждой клетке было 2 поилки с питьевой водой и 15%-ным раствором этанола, для того, чтобы животные могли потреблять жидкости в зависимости от индивидуальной потребности. Эксперимент длился в течение 2 мес., потребление воды и этанола регистрировалось ежедневно в 10 ч утра. Контрольные животные находились в тех же условиях, но получали только питьевую воду. Содержание и работа с животными проводилась в соответствии с приказом Минздрава СССР № 755 от 12.08.1977 г. После окончания срока опыта, через 2 мес. животные были взвешены и выведены из эксперимента передозировкой диэтилового эфира. В сыворотке крови ИФА-методом определялся уровень лютропина (ЛГ), фоллитропина (ФСГ) (Endocrine Technology Inc), тестостерона (Т), эстрадиола (Э) (Adaltis), кортикостерона (КС) (Assay Designs). Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи пакета «Statistica 6.0» с применением методов параметрического и непараметрического анализа.

В условиях свободного выбора 15 %-ного этанола или питьевой воды были выделены 3 подгруппы животных с низким, средним и высоким потреблением этанола. В первую группу были отнесены 9 крыс, потреблявших от 0 до 9 мл/сут, что в пересчете на абсолютный алкоголь составило в среднем, 3 г/кг в сут. Во вторую группу вошли 12 крыс, потреблявших от 10 до 19 мл/сут (7 г/кг в сут) и третью группу составили 9 крыс, потреблявших от 20 до 30 и более мл/сут (13,5 г/кг в сут). В дальнейшем, анализ изменений гормонального статуса экспериментальных животных проводился по выделенным группам. Результаты исследования даны в таблице.

Таблица 1

### Изменение массы тела и уровня гормонов в сыворотке крови крыс Вистар, потреблявших этанол в условиях свободного выбора

Экспериментальные группы	Контрольная группа	Потребление 15% алкоголя в условиях свободного выбора			
		Усредненные данные	Низкое 7,0±0,45 ( 3 г/кг )	Среднее 15,33±1,2 ( 7 г/кг )	Высокое 28,33±2,11 ( 13,5 г/кг )
Параметры			мл	мл	мл
Масса тела ( г )	324,0±5,10	355,78±6,02*	345,15±10,39	357,63±8,43*	365,55±12,26*
Лютропин (нг/мл)	0,38±0,04	0,34±0,05	0,30±0,05*	0,37±0,06	0,27±0,04*
Фоллитропин (нг/мл)	0,45±0,03	0,44±0,06	0,45±0,08	0,55±0,07	0,38±0,08
Тестостерон общий (нг/мл)	1,35±0,44	1,38±0,22	1,35±0,29	1,32±0,3	1,75±0,5
Тестостерон свободный (пг/мл)	8,19±0,78	72,76±14,28*	9,84±1,99	62,95±9,87*	94,69±12,57*
Индекс отношения тестостерона общего к свободному	0,15	0,019	0,18	0,021	0,018
Эстрадиол, (пг/мл)	40,27±3,09	48,22±2,79	37,96±3,45	49,53±3,79*	52,58±4,21*

Кортикостерон (нг/мл)	413,00±5,10	323,51±28,78*	288,78±17,17*	284,7±15,07*	381,99±17,32
--------------------------	-------------	---------------	---------------	--------------	--------------

Условные обозначения: \* - статистически достоверные различия с контрольной группой

### Результаты и их обсуждение

Потребление крысами 15 %-ного этанола в течение 2 мес. привело к статистически достоверному увеличению массы тела животных в группах со средним и высоким потреблением. Содержание гонадотропных гормонов (ЛГ и ФСГ) у животных, потреблявших максимальное количество этанола, по сравнению с контролем было снижено, в то время как концентрация тестостерона, как общего, так и свободного, повышались прямо пропорционально уровню потреблению этанола. Индекс отношения общего тестостерона к свободному составлял в группе с низким потреблением этанола – 0,18, в группе со средним потреблением – 0,0021, а в группе с высоким потреблением – 0,0017. Концентрация эстрадиола в сыворотке крови увеличивалась прямо пропорционально потребленному этанолу. Уровень кортикостерона в сыворотке крови самцов крыс Вистар с низким и средним потреблением этанола уменьшался по сравнению контрольной группой, что свидетельствует о снижении функциональной активности коры надпочечников. В группе с высоким потреблением этанола уровень кортикостерона не отличался от показателя контрольной группы.

Увеличение массы тела животных, потреблявших раствор этанола, обусловлено тем, что алкоголь, с одной стороны является высококалорийным продуктом, а с другой приводит к изменению жирового обмена. [8].

У животных с низким и средним уровнем потребления этанола алкоголь не оказывал влияния на уровень гонадотропных гормонов ЛГ и ФСГ, в то время как в группе с высоким потреблением уровень ЛГ достоверно снижался, что, по-видимому, связано с угнетением его продукции по механизму отрицательной обратной связи, вследствие повышения уровня свободного и общего тестостерона. Уровень общего тестостерона в контрольной и опытной группах в целом достоверно не изменялся, а уровень свободного повышался в 9 раз в группе крыс, потреблявших этанол. Эта закономерность сохранялась и в группах со средним и высоким уровнем потребления этанола.

В литературе данные о влиянии потребления алкоголя на уровень тестостерона противоречивы. В одних работах показано, что уровень общего тестостерона не изменяется, в других авторы отмечали его понижение. В ряде немногочисленных исследований отмечено повышение уровня тестостерона при потреблении алкоголя [10,12]. Однако в указанных работах авторы определяли уровень общего тестостерона. В настоящей работе наряду с уровнем общего тестостерона определялся и уровень свободного тестостерона, который, благодаря своей липофильности, проявляет биологическую активность, попадая путем пассивной и нерегулируемой диффузии через мембрану клетки ([1]. Уровень свободного тестостерона достоверно повышался в группах со средним и высоким потреблением этанола (табл. 1).

Достоверное повышение уровня эстрадиола в группе с высоким потреблением алкоголя с учетом 9-кратного повышения уровня свободного тестостерона обусловлено тем, что метаболизм андрогенов взаимосвязан с биосинтезом эстрогенов, поскольку тестостерон и  $\Delta 4$ -андростен-3,17-диол являются предшественниками при биосинтезе эстрадиола [1].

Выявленное в работе снижение уровня кортикостерона у крыс, потреблявших алкоголь, обусловлен, по-видимому, с одной стороны, развитием общего адаптационного синдрома с истощением коры надпочечников, с другой – изменением метаболизма стероидов.

*Выводы*

При длительном потреблении крысами Вистар алкоголя в условиях свободного выбора в сыворотке крови в 9 раз повышается уровень свободного тестостерона, достоверно снижается содержание кортикостерона и увеличивается масса тела.

Изменение содержания в сыворотке крови гонадотропных и половых гормонов коррелирует с уровнем потребления алкоголя. По сравнению с контрольной группой у крыс с высоким уровнем потребления алкоголя, повышение уровня свободного тестостерона сочетается со снижением содержания ЛГ и повышением уровня эстрадиола.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кушлинский Н.Е., Метаболизм и механизм действия андрогенов / Н.Е. Кушлинский, В.Г. Дегтярь. - М.: Изд-во РАМН, 2005.- 179 с.
2. Сидоров П.И. Алкогольобусловленные биологические синдромы / П.И. Сидоров, А.Г. Соловьев, И.А. Кирпич // *Клинич. наркология*.-2005.-№6.- С.31-35.
3. Шабанов П.Д. Наркология / П.Д. Шабанов.- М.: Гэотар, 2003.- 559 с.
4. Dyr W. Animal model of ethanol abuse: rats selectively bred for high and low voluntary alcohol intake / W. Dyr, W. Kostowski // *Acta Pol Pharm*.-2000.- Vol.57.- P.90-92.
5. Dyr W. Warsaw high-preferring (WHP) and Warsaw low-preferring (WLP) lines of rats selectively bred for high and low voluntary ethanol intake: preliminary phenotypic characterization / W. Dyr, W. Kostowski // *Alcohol*. -2008.- Vol.42,N3.- P.161-170.
6. Gemma S. Individual susceptibility and alcohol effects: biochemical and genetic aspects / S. Gemma, S. Vichi, E. Testai // *Ann Ist Super Sanita*.- 2006.- Vol.42.- P.8-16.
7. Systemic administration of alcohol to adult rats inhibits leydig cell activity: time course of effect and role of nitric oxide / M. Herman [et al.] // *Alcoholism: Clin.Exp. Res* -. 2006.-Vol. 30,N.9.- P.1479-1491.
8. Nagaraja H.S. Voluntary alcohol drinking & caloric intake in rats exposed to crowding stress / H.S. Nagaraja, P.S. Jeganathan // *Indian J Med Res*.-2002.- Vol.116.- P.111-116.
9. Ponnappa B.C. Modeling Alcohol's effects on organs in animal models / B.C. Ponnappa, E. Rubin // *Alcohol Research & Health*.- 2000.- Vol. 24,N2.- P. 93-104.
10. Neuroactive steroids and ethanol / R.H. Purdy [et al.] // *Alcohol Clin Exp Res*. -2005.- Vol.29,N7.- P.1292-1298.
11. Chronic daily ethanol and withdrawal: long-term changes in plasma testosterone regulation, but no effect on GnRH gene expression or plasma LH concentrations / D.D. Rasmussen [et al.] // *Endocrine*.- 2003.- Vol.22, N2.- P.143-150.
12. River C. Alcohol rapidly lowers plasma testosterone levels in the rat: evidence that a neural brain-gonadal pathway may be important for decreased testicular responsiveness to gonadotropin / C. River // *Alcoholism: Clin Exp Res*.-1999.- Vol. 23,N1.- P.38-45.
13. Rok-Bujko P. Operant self-administration of ethanol in Warsaw High-Preferring (WHP) and Warsaw Low-Preferring (WLP) lines of rats / P. Rok-Bujko, W. Dyr, W. Kostowski // *Pharmacological Reports*.- 2006.- Vol.58.- P.931 – 935.
14. A voluntary oral ethanol-feeding rat model associated with necroinflammatory liver injury / G.L. Tipoe [et al.] // *Alcohol Clin Exp Res*.-2008.- Vol.32,N4.- P.669-682.

## EFFECT OF PROLONGED ALCOHOL CONSUMPTION IN A FREE ELECTIONS IN THE LEVEL OF SEX HORMONES

V.A. Mkhitarov

**In a free choice between 15 -% solution of ethanol and water in a group of 30 male Wistar rats were distinguished 3 groups on the level of alcohol consumption. Body weight was increased in groups with middle and high consumption of ethanol. The content of gonadotropic hormones (LH and FSH) in animals, which consumed the maximum amount of ethanol, compared with controls was reduced, while urovevn testosterone, both general and free, were raised in direct proportion to the total amount of consumed ethanol. Index of ratio of total testosterone increased in proportion to the free consumption of ethanol. Changing the content in the blood serum of gonadotropic and sex hormones were correlated with the level of alcohol consumption**

***Key words:*** sex hormones, ethanol, free choice

Мхитаров В.А. – старший научный сотрудник лаборатории иммуноморфологии воспаления ГУ НИИ морфологии человека РАМН, к.б.н.; [mortolhum@mail.ru](mailto:mortolhum@mail.ru)