

## **ЭТИЛГЛЮКУРОНИД КАК МАРКЕР РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ АЛКОГОЛИЗАЦИИ**

*Ю.Е. Разводовский*

Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси, г. Гродно, Беларусь

### **ETHYLGLUCURONIDE AS A MARKER OF DIFFERENT REGIMES OF ALCOHOLIZATION**

*Y.E. Razvodovsky*

Institute biochemistry of biologically active substances  
Academy of science of Belarus, Republic of Belarus, Grodno

Сведения об авторе:

Разводовский Юрий Евгеньевич – к.м.н. (SPIN-код: 3373-3879; ORCID iD: 0000-0001-7185-380X). Место работы и должность: заведующий отделом проблем регуляции метаболизма Института биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси. Адрес: Беларусь, г. Гродно, ул. Бульвар Ленинского Комсомола, 50. Электронная почта: [yury\\_razvodovsky@mail.ru](mailto:yury_razvodovsky@mail.ru)

В работе представлен краткий обзор данных литературы, посвящённых изучению возможности использования этилглюкуронида (ЭГ) в качестве биохимического маркера различных режимов алкоголизации. Анализ данных позволяет считать определение ЭГ в моче перспективным маркером эпизодического употребления алкоголя в больших дозах, в то время как определение ЭГ в волосах является объективным индикатором хронического злоупотребления алкоголем.

*Ключевые слова:* этилглюкуронид, алкоголизм, биохимические маркеры

Алкоголь считается одним из главных факторов риска преждевременной смерти [1, 2]. Важной стратегией профилактики связанных с алкоголем проблем является их ранняя диагностика. Применение опросников не позволяет получить объективную информацию в силу склонности респондентов занижать уровень потребления алкоголя в самоотчётах [3]. Поскольку используемые в настоящее время способы лабораторной диагностики злоупотребления алкоголем не обладают достаточной надёжностью [4], актуальной задачей представляется разработка современных методов лабораторной диагностики различных режимов алкоголизации.

В последние годы было идентифицировано несколько прямых биохимических маркеров потребления алкоголя, обладающих большей чувствительностью и специфичностью по сравнению с непрямые маркерами [5]. Одним из перспективных маркеров острой и хронической алкогольной интокси-

кации считается этилглюкуронид (ЭГ), который является прямым минорным метаболитом этанола, образующимся путём его конъюгации с глюкуроновой кислотой в эндоплазматическом ретикулуме клеток печени [6-11].

Присутствие ЭГ в крови и моче указывает на недавнее употребление алкоголя, в то время как его обнаружение в волосах свидетельствует о хроническом злоупотреблении алкоголем [10]. Обнаружена дозозависимая связь между потреблением алкоголя и концентрацией ЭГ в биологических средах, причем в моче его уровень выше, чем в крови [12]. Анализ образцов крови, доставленных в лабораторию для рутинного биохимического исследования, показал, что в крови с содержанием алкоголя менее 0,1 г/л средняя концентрация ЭГ составила 85,1 нг/мл; в крови с содержанием алкоголя 0,1-0,5 г/л средняя концентрация ЭГ составила 276 нг/мл; в крови с содержанием алкоголя 0-1 г/л средняя концентрация ЭГ составила 671 нг/мл; в кро-

ви с содержанием алкоголя более 1 г/л средняя концентрация ЭГ составила 2259 нг/мл [13]. Концентрация ЭГ в крови и моче тесно коррелирует с количеством выпитого алкоголя в течение трех дней, предшествовавших анализу [14]. В одном из исследований изучалась концентрация ЭГ в моче в зависимости от уровня потребления алкоголя согласно самоотчетам. Было установлено, что концентрация ЭГ положительно коррелирует с количеством употребляемого алкоголя, активностью  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы ( $\gamma$ -ГТП), средним корпускулярным объемом эритроцитов (СКОЭ), однако не коррелировала с активностью аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) [15].

Кинетика элиминации ЭГ была изучена в условиях контролируемого потребления алкоголя добровольцами. Употребление 1-2 стандартных доз алкоголя повышает содержание ЭГ в моче выше 0,1 мг/л в период до 24 часов. Через два часа после употребления 4 стандартных доз алкоголя средняя концентрация ЭГ в плазме составила 0,4 мкг/мл, а через три часа средняя концентрация в моче составила 3,5 мг/г. После употребления 8 стандартных доз средняя концентрация ЭГ в плазме оставила 1,3 мкг/мл, а в моче 10 мг/г. Следовательно, определение ЭГ в моче является достаточно чувствительным маркером для дискриминации между абстиненцией и умеренным потреблением алкоголя [15].

Результаты исследования с участием лиц, злоупотребляющих алкоголем, показали, что определение содержания ЭГ в моче достаточно надёжно (чувствительность 73,9%; специфичность 80%) детектирует факт употребление алкоголя, а также употребление алкоголя в больших дозах (чувствительность 83,3%; специфичность 66,1%) [17]. ЭГ является маркером, так называемого, интоксикационно-ориентированного, или фестивального стиля употребления алкоголя, поскольку присутствует в плазме крови до 36 часов, а в моче до 3-5 суток после однократного употребления алкоголя в большой дозе [18].

Результаты оценки в значительной степени зависят от используемого порогового уровня. В настоящее время пороговые концентрации ЭГ в биологических средах варьируют в широких пределах (от 100 до 1000 нг/мл) [9-14]. Выбор оптимального порогового уровня продолжает оставаться предметом обсуждения. Использование низкого порога обеспечивает высокую чувствительность, однако повышает вероятность получения ложноположительного результата. В тоже время, более высокий пороговый уровень обеспечивает высокую специфичность и позитивную предсказательную ценность за счёт снижения чувствительности [15].

Сравнение разных пороговых уровней ЭГ в моче пациентов с алкогольной зависимостью через 24 и 120 часов после употребления алкоголя показало, что пороговый уровень 100 нг/мл обладает самой высокой чувствительностью (0,93-0,78) и специфичностью (0,67-0,85). При использовании порогового уровня 200 нг/мл чувствительность снизилась (0,89-0,67), а специфичность выросла (0,78-0,94). Пороговые уровни 300, 400 и 500 нг/мл демонстрировали наименьшую чувствительность (0,86-0,33) и наибольшую специфичность (0,86-0,97). Ложноположительный результат при пороговом уровне 100 нг/мл был отмечен в 6,3% случаев; при пороговом уровне 200 нг/мл в 2,6% случаев; при пороговом уровне 300 нг/мл в 1,4% случаев; при пороговом уровне 400 нг/мл в 1,35 случаев; при пороговом уровне 500 нг/мл в 1,1% случаев [12]. Представленные данные обосновывают использование порогового уровня 200 нг/мл в случае, если анализ проводится позже, чем через 24 после употребления алкоголя.

В исследовании на добровольцах определяли уровень ЭГ в моче через 12, 24, 48 и 72 часа после приема низкой, средней и высокой дозы алкоголя [9]. Через 12 часов после употребления алкоголя надежность определения при пороговых уровнях ЭГ 100 нг/мл и 200 нг/мл составила 100%. Пороговый уровень 500 нг/мл детектировал 50% случаев потребления алкоголя в малых дозах. Следовательно, для детекции потребле-

ния алкоголя в малых и средних дозах необходимо использовать пороговый уровень ниже 500 нг/мл, в особенности, если с момента употребления алкоголя прошло более 48 часов. Пороговый уровень 100 нг/мл обладает наиболее высоким соответствием уровню потребления алкоголя согласно самоотчетам по сравнению с более высокими пороговыми уровнями, однако он недостаточно чувствителен для детекции потребления алкоголя в малых и средних дозах через 12 часов. Использование порогового уровня 200 нг/мл предоставляет оптимальный баланс между чувствительностью и специфичностью в детекции употребления алкоголя. Более высокая пороговая концентрация используется с целью избегания ложноположительного результата при использовании бытовой алкоголь содержащей химии [9].

Сфера применения ЭГ в качестве биохимического маркера употребления алкоголя в экспериментальной и клинической практике достаточно широка. Определение ЭГ в моче используется с целью контроля качества ремиссии у зависимых от алкоголя пациентов, проходящих курс реабилитации [13]. Наличие ЭГ в моче является надежным (чувствительность 89,2%, специфичность 98,8%) маркером потребления алкоголя у пациентов, ожидающих трансплантацию печени [19]. При этом ЭГ показал своё преимущество по сравнению с другими маркерами (метанол, КДТ, АсТ, АлТ, ГГТП) в мониторинге абстиненции у пациентов, находящихся в листе ожидания на трансплантацию печени [20]. В исследовании, проведенном в Италии, было продемонстрировано, что у 34,3% беременных женщин содержание ЭГ в крови превышало пороговый уровень. При этом результаты анализа не коррелировали с результатами самоотчетов потребления алкоголя, что подчёркивает необходимость использования прямых методов диагностики [21].

Содержание ЭГ в волосах является маркером хронического злоупотребления алкоголем [12, 21]. Установлена линейная связь между уровнем потребления алкоголя и со-

держанием ЭГ в волосах, как у представителей общей популяции, так и у лиц с алкогольной зависимостью [9]. При этом пол, возраст, индекс массы тела не оказывают существенного влияния на содержание ЭГ в волосах [12]. Поэтому определение ЭГ в волосах является достаточно надёжным индикатором хронического злоупотребления алкоголем, обладающим высокой чувствительностью (70-90%) и специфичностью (80-95%) [9]. Мета-анализ исследований показал, что средняя концентрация ЭГ в волосах бытовых пьяниц составляет 7,5 пкг/мг, у злоупотребляющих алкоголем – 142,7 пкг/мг, у лиц, страдающих алкогольной зависимостью – 596,1 пкг/мг [17].

Употребление алкоголя в дозе 16 г в день на протяжении 3 месяцев не приводит к повышению содержания ЭГ в волосах выше порогового уровня для абстиненции (7 пкг/мг), а употребление алкоголя в дозе 32 г в день не приводит к повышению содержания ЭГ выше порогового уровня для злоупотребления алкоголем (30 пкг/мг) [12]. Определение ЭГ в волосах также позволяет дискриминировать разные группы потребителей алкоголя: не употребляющие; социальные пьяницы (употребляющие менее 60 г алкоголя в абсолютном эквиваленте); злоупотребляющие алкоголем (употребляющие более 60 г алкоголя в абсолютном эквиваленте) [9]. Индикатором хронического злоупотребления алкоголем (употребление более 60 г на протяжении нескольких месяцев) считается пороговый уровень ЭГ 30 пкг/мг в 0-3 см. проксимального сегмента [12]. Волосы длиной более 3 см содержат больше ЭГ, предположительно за счёт его инкорпорации из пота после употребления алкоголя [7].

У пациентов с поражением печени определение ЭГ в волосах при пороговом уровне >8 пкг/мг надёжно детектирует (чувствительность 92%, специфичность 87%) ежедневное потребление 28 и более грамм алкоголя в день [22]. Содержание ЭГ коррелирует с суммарной дозой алкоголя, выпитого в течение 90 дней, предшествовавших анализу. При этом тяжесть заболевания печени не

оказывает значительного влияния на точность определения [22].

К недостаткам использования ЭГ в качестве маркера относится вероятность ложноположительного результата при бытовом контакте с алкогольсодержащими жидкостями (жидкость для полоскания рта, санитайзеры) [23]. Ложно отрицательные результаты могут быть получены при употреблении небольших доз алкоголя (<3 стандартных доз), а также по прошествии достаточно длительного времени (>16 часов) после употребления алкоголя [9]. Употребление безалкогольного пива и сладостей может повышать уровень ЭГ. Окраска и обработка волос спиртосодержащими жидкостями, также как и использование растительных тоников для волос не оказывает влияния на содержание ЭГ, в то время как осветление волос снижает его уровень на 20-40% вследствие окислации перекисью водорода [12]. ЭГ может деградировать в моче с течением времени (при хранении более 12 часов) под воздействием бета-глюкуронидазы бактерий [7]. С другой стороны, микрофлора может превращать сахар

в алкоголь, который конъюгирует с глюкуроновой кислотой, что особенно актуально для лиц, страдающих сахарным диабетом [12].

Определять ЭГ в биологических средах можно с помощью иммунологических методов, методом газовой хроматографии – масс-спектрометрии (ГХ-МС), а также с методом высокоэффективной жидкостной хроматографии – тандемной масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС). Результаты определения ЭГ с помощью разных методов хорошо согласуются между собой [24].

Таким образом, анализ данных литературы позволяет считать определение ЭГ в моче перспективным маркером эпизодического употребления алкоголя в больших дозах, в то время как определение ЭГ в волосах является достаточно надежным индикатором хронического злоупотребления алкоголем. Актуальной задачей дальнейших исследований является изучение чувствительности, специфичности, пороговых значений ЭГ при различных режимах алкоголизации, а также в зависимости от пола, возраста и сопутствующей патологии.

#### Литература:

1. Разводовский Ю.Е. Алкогольные психозы и сердечно-сосудистая смертность в России, Украине и Беларуси. *Девуантология*. 2019; 3 (1): 18-24.
2. Разводовский Ю.Е., Зотов П.Б. Алкогольные отравления и относительная гендерная разница уровня общей смертности в России. *Научный форум. Сибирь*. 2019; 5 (1): 81–84
3. Adler D. The Difficulty of using a Biological Marker for Alcohol Use: A Recent Historical Overview. *Sound Neuroscience: An Undergraduate. Neuroscience Journal*. 2013; 1(1): 1–8.
4. Albermann M.E., Musshoff F., Doberentz E., Heese P., Banger M., Madea B. Preliminary investigations on ethyl glucuronide and ethyl sulfate cutoffs for detecting alcohol consumption on the basis of an ingestion experiment and on data from withdrawal treatment. *Int J Legal Med*. 2012; 126: 757–764.
5. Armer J.M., Gunawardana L., Allcock R.L. The performance of alcohol markers including ethyl glucuronide and ethyl sulphate to detect alcohol use in clients in a community alcohol treatment programme. *Alcohol Alcohol*. 2017; 52 (1): 29–34.
6. Barrio P., Teixidor L., Rico N. Urine ethyl glucuronide unraveling the reality of abstinence monitoring in a routine outpatient setting: a cross-sectional comparison with ethanol, self-report and clinical judgment. *Eur Addict Res*. 2016; 22: 243–248.
7. Costantino A., DiGregorio E.J., Korn W., Spayd S., Rieders F. The effect of the use of mouthwash on ethylglucuronide concentrations in urine. *J Anal Toxicol*. 2006; 30: 659–662.
8. Dahl H., Voltaire Carlsson A., Hillgren K., Helander A. Urinary ethyl glucuronide and ethyl sulfate testing for detection of recent drinking in an outpatient treatment program for alcohol and drug dependence. *Alcohol Alcohol*. 2011; 46: 278–282.
9. Erim Y., Bottcher M., Dahmen U., Beck O., Broelsch C.E., Helander A. Urinary ethyl glucuronide testing detects alcohol consumption in alcoholic liver disease patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl*. 2007; 13: 757–761.
10. Ferraguti G., Ciolli P., Carito V., Battagliese G., Mancinelli R., Ciafre S., Tirassa P., Ciccarelli R., Cipriani A., Messina M.P. Ethylglucuronide in the urine as a marker of alcohol consumption during pregnancy: comparison with four alcohol screening questionnaires. *Toxicol Lett*. 2017; 275: 49–56.
11. Freeman W.M., Vrana K.E. Future prospects for biomarkers of alcohol consumption and alcohol-induced disorders. *Alcohol Clin. Exp. Res*. 2010; 34 (6): 946–954.
12. Helander A., Bottcher M., Fehr C., Dahmen N., Beck O. Detection times for urinary ethyl glucuronide and ethyl

- sulfate in heavy drinkers during alcohol detoxification. *Alcohol Alcoholism*. 2009; 44: 55–61.
13. Hoiseth G., Morini L., Poletti A., Christophersen A., Morland J. Blood kinetics of ethyl glucuronide and ethyl sulphate in heavy drinkers during alcohol detoxification. *Forensic Sci Int*. 2009; 188: 52–56.
  14. Jatlow P., O'Malley S.S. Clinical (nonforensic) application of ethyl glucuronide measurement: are we ready? *Alcohol Clin Exp Res*. 2010; 34: 968–975.
  15. Kissack J.C., Bishop J., Roper A.L. Ethylglucuronide as a biomarker for ethanol detection. *Pharmacotherapy*. 2008; 28: 769–781.
  16. Разводовский Ю.Е. Биологические маркеры алкоголизма: современное состояние и перспективы использования. *Научный форум. Сибирь*. 2019; 5 (1): 79–81.
  17. Lahmek P., Michel L., Divine C., Meunier N., Pham B., Cassereau C., Aussel C., Aubin H.J. Ethyl glucuronide for detecting alcohol lapses in patients with an alcohol use disorder. *J Addict Med*. 2012; 6: 35–38.
  18. Leickly E., McDonell M.G., Vilardaga R., Angelo F.A., Lowe J.M., McPherson S., Srebnik S., Roll J.M., Ries R.K. High levels of agreement between clinic-based ethyl glucuronide (EtG) immunoassays and laboratory-based mass spectrometry. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2015; 41: 246–250.
  19. Lowe J., McDonell M., Leickly E., Angelo F., Vilardaga R., McPherson S., Srebnik D., Roll J., Ries R. Determining ethyl glucuronide cutoffs when detecting self-reported alcohol use in addiction treatment patients. *Alcohol Clin Exp Res*. 2015; 39: 905–910.
  20. McDonell M.G., Skalisky J., Leickly E. Using ethyl glucuronide in urine to detect light and heavy drinking in alcohol dependent outpatients. *Drug Alcohol Depend*. 2015; 157: 184–187.
  21. Moskalewicz J., Razvodovsky Y.E., Wiczorek P. East-West disparities in alcohol-related harm. *Alcoholism and Drug Addiction*. 2016; 29: 209–222.
  22. Palmer R.B. A review of the use of ethyl glucuronide as a marker for ethanol consumption in forensic and clinical medicine. *Semin Diagn Pathol*. 2009; 26: 18–27.
  23. Stauffer K., Andresen H., Vettorazzi E., Tobias N., Nashan B., Sterneck M. Urinary ethyl glucuronide as a novel screening tool in patients pre- and post-liver transplantation improves detection of alcohol consumption. *Hepatology*. 2011; 54: 1640–1649.
  24. Stewart S.H., Koch D.G., Burgess D.M., Willner I.R., Reuben A. Sensitivity and specificity of urinary ethyl glucuronide and ethyl sulfate in liver disease patients. *Alcohol Clin Exp Res*. 2013; 37: 150–155.
  25. Wurst F.M., Wiesbeck G.A., Metzger J.W., Weinmann W. On sensitivity, specificity, and the influence of various parameters on ethyl glucuronide levels in urine: results from the WHO/ISBRA study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004; 28: 1220–1228.

## ETHYLGLUCURONIDE AS A MARKER OF DIFFERENT REGIMES OF ALCOHOLIZATION

Y.E. Razvodovsky

Institute biochemistry of biologically active substances Academy of science of Belarus, Republic of Belarus, Grodno; [yury\\_razvodovsky@mail.ru](mailto:yury_razvodovsky@mail.ru)

### Abstract:

This work presents a brief review of the literature data on the study of the possibility of using ethylglucuronide (EG) as a biochemical marker of various modes of alcoholization. An analysis of the literature data suggests that determination of EG in the urine is a promising marker of episodic alcohol consumption in large doses, while the determination of EG in the hair is a fairly reliable indicator of chronic alcohol abuse.

*Keywords:* ethylglucuronide, alcoholism, biochemical markers

Финансирование: Данное исследование не имело финансовой поддержки.  
Financing: The study was performed without external funding.

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.  
Conflict of interest: The author declares no conflict of interest.

Статья поступила / Article received: 12.06.2022. Принята к публикации / Accepted for publication: 30.06.2022.

Для цитирования: Разводовский Ю.Е. Этилглюкуронид как маркер различных режимов алкоголизации. *Академический журнал Западной Сибири*. 2022; 18 (3): 7-11. DOI: 10.32878/sibir.22-18-03(96)-7-11

For citation: Razvodovsky Y.E. Ethylglucuronide as a marker of different regimes of alcoholization. *Academic Journal of West Siberia*. 2022; 18 (3): 7-11. DOI: 10.32878/sibir.22-18-03(96)-7-11 (In Russ)