

## **СТРЕСС-РЕАЛИЗУЮЩИЕ ГОРМОНЫ И ФАКТОРЫ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА КАК ВОЗМОЖНЫЕ МАРКЕРЫ УСТОЙЧИВОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ**

**Ветлугина Т.П., Прокопьева В.Д., Никитина В.Б., Лобачева О.А., Мандель А.И.,  
Ярыгина Е.Г., Кисель Н.И., Бохан Н.А.**

Научно-исследовательский институт психического здоровья Томского национального исследовательского  
медицинского центра Российской академии наук (НИИ психического здоровья Томского НИМЦ)

*лаборатория клинической психонейроиммунологии и нейробиологии  
отделение аддиктивных состояний*

*Контакты: [vetlug@mail.tomsknet.ru](mailto:vetlug@mail.tomsknet.ru), тел. 8 913 889 01 90*

Длительное чрезмерное потребление алкоголя и его отмена являются мощным стрессором, стимулирующим гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, синтез глюкокортикоидов и последующую цепь взаимосвязанных реакций в других осях стресс-реализующей системы – гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гонадной [Aoun EG et al., 2015; Eriksson CJP et al., 2017]. Показано, что у мужчин с высоким уровнем тестостерона чаще диагностируют алкогольную зависимость, чем у мужчин с низким уровнем данного полового стероида [Erol A et al., 2019].

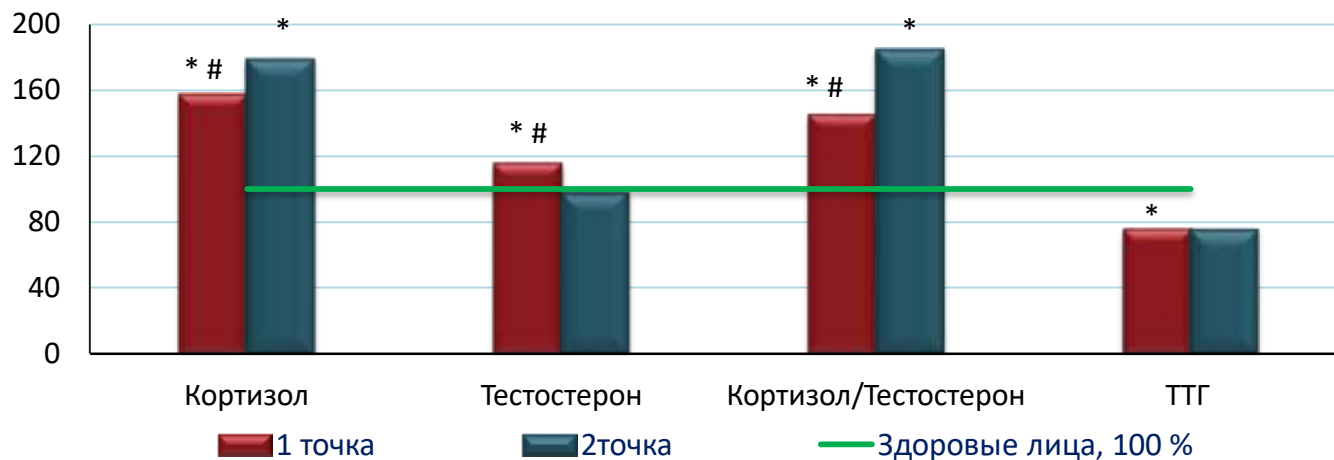
Важнейшим звеном патогенеза алкогольной зависимости является окислительный стресс (ОС) [Панченко Л.Ф. и др., 2013; Harris PS et al., 2015]. Развитие ОС сопровождается окислительным повреждением биологических молекул.

Применяемые в настоящее время методы интенсивной терапии наркологических больных не являются гарантией стойких ремиссий. Это определяет необходимость поиска предикторов ремиссия/рецидив, а также критериев прогнозирования длительности ремиссии. Наряду с клинико-психологическими, социально-демографическими предикторами, повысить точность прогнозирования длительности ремиссии возможно с использованием периферических биомаркеров – быстро расширяющейся области исследований психических расстройств.

**Цель исследования:** Определение гормонов стресс-реализующей системы и показателей окислительной модификации биомакромолекул у больных алкогольной зависимостью, оценка этих факторов как возможных составляющих комплексного периферического биомаркера длительности терапевтической ремиссии

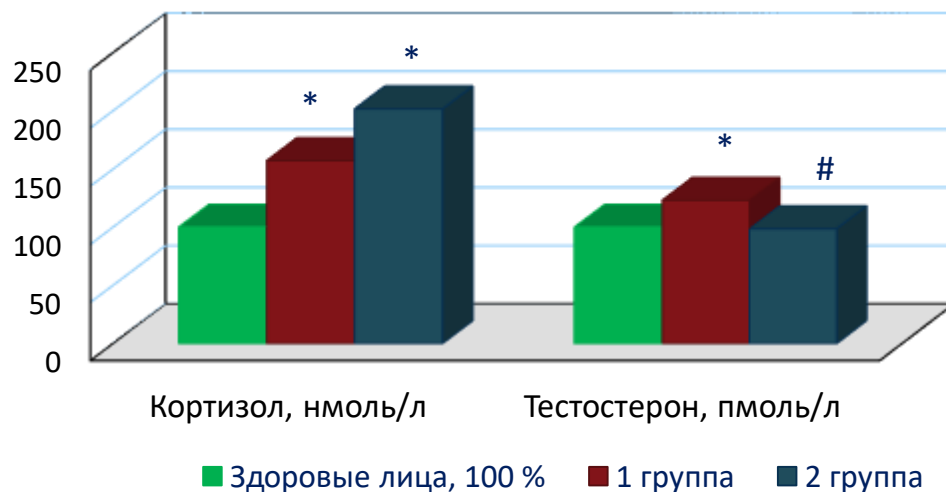
*Источники финансирования.* Исследование выполнено частично при финансовой поддержке РФФИ и администрации Томской области в рамках научного проекта № 18-44-700002; частично (определение 8-ОН-dG) – за счет бюджетного финансирования НИИ психического здоровья, тема НИР № 0550-2019-0007, регистрационный номер АААА-А19-119020690013-2

- ❑ **Обследованы 70 мужчин в возрасте 30 – 60 лет ( $46,11 \pm 10,09$ ), поступивших на лечение в клинику НИИ психического здоровья Томского НИМЦ с диагнозом по МКБ-10 «Психические и поведенческие расстройства в результате употребления алкоголя (синдром зависимости – F10.21 и синдром отмены – F10.30)». Длительность заболевания составила  $14,55 \pm 9,31$  лет.**
- ❑ **Лабораторные исследования у пациентов проведены в динамике лечения: 1 точка на 3 – 5 день поступления в стационар после алкогольной детоксикации; 2 точка – на 15-17 день от начала поступления и стандартной антиалкогольной терапии. Контроль при биологических исследованиях – образцы крови 38 практически здоровых мужчин соответствующего возраста.**
- ❑ **Определяли: в сыворотке крови – концентрацию кортизола, тестостерона, тиреотропного гормона (ТТГ) методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных наборов ИФА-БЕСТ (ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ»); в плазме крови – продукты окислительной модификации белков по уровню карбонилированных белков (КБ) с использованием 2,4-динитрофенилгидразина (Panreac, Espana), продукты окислительной модификации липидов – по содержанию ТБК-реактивных продуктов (ТБК-РП) с применением набора реактивов ТБК АГАТ (ООО «Агат-Мед»), продукт окислительной модификации ДНК – по содержанию 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8-ОН-dG) методом ИФА с использованием набора DNA Damage Competitive Elisa Kit (Thermo Fisher Scientific, USA).**
- ❑ **Исследование проводили с соблюдением принципов информированного согласия Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации; получено разрешение локального этического комитета при НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол №112 от 26.06.2018 г.).**



Примечание. \* - достоверность различий по отношению к здоровым лицам; # - достоверность различий между 1 и 2 точками; кортизол, тестостерон в нмоль/л, ТТГ – тиреотропный гормон в мКМЕ/мл

**Рис. 1. Уровень гормонов стресс-реализующей системы в динамике терапии больных с алкогольной зависимостью (Ме (LQ-UQ))**



Примечание. \* - достоверность различий по отношению к здоровым лицам; # - достоверность различий между 1 и 2 группами; 1 группа – длительность ремиссии до 6 мес.; 2 группа – длительность ремиссии 1 год и более

**Рис. 2. Концентрация гормонов в 1 точке исследования у больных алкогольной зависимостью с разной длительностью терапевтической ремиссии (Ме (LQ-UQ))**

## Факторы окислительного стресса в плазме крови больных алкоголизмом, Ме (LQ–UQ)

Показатели	Больные алкоголизмом в динамике терапии n = 70		Контроль (здоровые лица) n = 38
	1 точка	2 точка	
КБ, нмоль/мг	0,39 (0,34-0,47) $p_k = 0,01270$	0,38 (0,31-0,45) $p_k = 0,27661$ $p = 0,00366$	0,35 (0,28-0,43)
ТБК-РП, нмоль/мл	2,84 (2,21-3,39) $p_k = 0,02515$	2,50 (2,13-2,97) $p_k = 0,77598$ $p = 0,00341$	2,45 (2,10-2,80)
8-ОН-dG, нг/мл, n = 28	12,72(11,09-15,52) $p_k = 0,02041$	11,35(8,81-15,23) $p_k=0,228415$ $p=0,042698$	10,33 (7,17-12,38)

Примечание: КБ – карбонилированные белки; ТБК-РП – ТБК-реактивные продукты; 8-ОН-dG – продукт окисления ДНК - 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин

$p_k$  – достоверность различий по отношению к контролю;

$p$  – достоверность различий между 1-й и 2-й точками

- ❑ У больных с алкогольной зависимостью в 1 точке исследования, проведенного после алкогольной детоксикации, установлено повышение концентрации в сыворотке крови кортизола, тестостерона, снижение ТТГ; в плазме крови – повышение карбонилированных белков, ТБК-реактивных продуктов.
- ❑ Антиалкогольная терапия пациентов в течение 15-17 дней приводила к позитивной динамике тестостерона, ТТГ, КБ, ТБК-РП.
- ❑ Для пациентов с неустойчивой терапевтической ремиссией продолжительностью до 6 месяцев характерна высокая концентрация тестостерона, выявленная при поступлении в стационар после проведения алкогольной детоксикации.



Дальнейшие исследования будут направлены на анализ взаимосвязей других факторов эндокринной регуляции и окислительного стресса с клинико-феноменологической типологией ремиссий, на выявление наиболее информативных биологических показателей для включения их в разрабатываемый нами комплекс периферических биомаркеров прогноза устойчивости ремиссии при алкогольной зависимости и риска рецидива болезни.