

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ЕГО КОРРЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ: ИТОГИ ИССЛЕДОВАНИЙ В НИИ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ТОМСКОГО НИМЦ

Бохан Н.А., Прокопьева В.Д., Иванова С.А., Ветлугина Т.П.,
Епимахова Е.В., Плотников Е.В., Ярыгина Е.Г., Бойко А.С.

valyaprok@mail.ru

Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН

Научно-исследовательский институт психического здоровья

634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4

Статья поступила 14.01.2018

Представлен обзор основных результатов многолетних комплексных исследований окислительного стресса при алкогольной зависимости в НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. С использованием клинических, иммунологических, биохимических, морфологических методов изучены аспекты проявления окислительного стресса у больных алкогольной зависимостью на разных стадиях заболевания: в абстиненции, постабстинентном состоянии, на стадии формирования ремиссии. Получены результаты, свидетельствующие о формировании окислительного стресса у большинства пациентов, поступающих на лечение в состоянии абстиненции. Приводятся данные о частичном снижении выраженности окислительного стресса после традиционной антиалкогольной терапии. Выявлены возможные молекулярные механизмы, участвующие в формировании окислительного стресса в организме при хроническом поступлении этанола. Представлены данные, дополняющие и развивающие имеющиеся представления о роли окислительного стресса в патогенезе алкогольной зависимости, анализируется связь окислительного стресса, факторов иммунной защиты и апоптоза. Предложены терапевтические подходы для коррекции окислительного стресса и иммунных нарушений у больных алкогольной зависимостью с использованием антиоксидантов, противовоспалительного иммуномодулирующего препарата. Даны сведения о перспективах применения новых антиоксидантов, созданных на основе органических солей лития. Показана эффективность

Об авторах:

Бохан Николай Александрович – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, директор НИИ психического здоровья Томского НИМЦ.

Прокопьева Валентина Даниловна – д-р биол. наук, вед. науч. сотр. лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ.

Иванова Светлана Александровна – д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе, заведующая лабораторией молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ.

Ветлугина Тамара Парфеновна – д-р биол. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, вед. науч. сотр. лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ.

Епимахова Елена Викторовна – канд. биол. наук, науч. сотр. отделения аддиктивных состояний НИИ психического здоровья Томского НИМЦ.

Плотников Евгений Владимирович – канд. хим. наук, науч. сотр. отделения эндогенных расстройств НИИ психического здоровья Томского НИМЦ.

Ярыгина Екатерина Григорьевна – канд. биол. наук, науч. сотр. лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ.

Бойко Анастасия Сергеевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ.

применения КВЧ-терапии для снижения выраженности окислительного стресса. Приводятся аргументы в пользу разработки персонализированной антиоксидантной терапии для больных, страдающих алкогольной зависимостью.

Ключевые слова: *алкогольная зависимость, окислительный стресс, маркеры окислительного стресса, иммунитет, цитокины, апоптоз, коррекция окислительного стресса, антиоксиданты, КВЧ-терапия.*

ВВЕДЕНИЕ

Проблемы, связанные с окислительным стрессом (ОС) в организме, являются крайне актуальными, о чем свидетельствуют многочисленные как отечественные, так и зарубежные научные публикации, в которых рассматриваются различные аспекты данного состояния, роль активных форм кислорода (АФК) и свободных радикалов в здоровом организме, формирование, развитие и возможности коррекции ОС при различных патологиях [6; 34; 56; 88]. Окислительный стресс в современной научной литературе зачастую рассматривают как один из наиболее общих патологических процессов, сущностью которого является разбалансировка состояния про- и антиоксидантных систем клеток, тканей, органов.

В данной работе обобщены основные результаты исследования ОС у больных алкогольной зависимостью, полученные в НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра РАН. Обследованы больные с диагнозом по МКБ-10 «Психические и поведенческие расстройства в результате употребления алкоголя» (синдром зависимости F10.21; синдром отмены F10.3) с сопутствующей соматической патологией, обусловленной систематическим приемом этанола.

В патологический процесс формирования алкогольной зависимости вовлечены различные механизмы, связанные с метаболическими, нейро-медиаторными, иммунными, гормональными и другими нарушениями в организме [2; 12; 16]. Активация окислительных процессов в результате хронического употребления этанола, недостаток поступления облигатных антиоксидантов и активация эндогенной генерации АФК приводят к срыву механизмов антиоксидантной защиты и развитию ОС. При алкогольной зависимости, как и при других патологиях, ОС отражается на функционировании практически всех органов и систем, вносит большой вклад в

особенности клинического течения заболевания и в формирование соматических осложнений, что требует усовершенствования существующих и разработки новых подходов к лечению и реабилитации больных алкогольной зависимостью. Патогенетически обосновано включение в комплекс базисной терапии новых методов и средств, обладающих антиоксидантным действием.

ОСОБЕННОСТИ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ ФОРМИРОВАНИЯ И РАЗВИТИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА У БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ

Большой вклад в развитие представлений о молекулярных механизмах формирования ОС и роли АФК в нервной ткани в конце прошлого – начале нашего века внесли российские исследователи [6; 56]. Из зарубежных исследователей необходимо отметить вклад в данное направление научного поиска Halliwell В. и Gutteridge J.M.C. [72]. Для сохранения физиологических условий в клетке окислительные процессы должны находиться под строгим контролем специализированной системы клетки, так называемой эндогенной антиоксидантной системы, которая обеспечивает сохранение общего гомеостаза и стационарного уровня АФК в организме. В антиоксидантную систему входят антиоксидантные ферменты, такие как супероксиддисмутаза (СОД, разные ее формы), каталаза, ферменты, участвующие в метаболизме глутатиона, пероксидазы и др. К этой системе можно отнести и белки, связывающие металлы переменной валентности, например, железосвязывающие белки – ферритин, трансферрин и др. Кроме этого, в организме присутствуют и низкомолекулярные соединения, которые также могут регулировать уровень АФК в клетке [6; 35].

В норме все механизмы регуляции настроены таким образом, что увеличение АФК индуцирует увеличение активности антиоксидантных систем, что возвращает уровень свободных радикалов в норму. При развитии патологического состояния эти механизмы регуляции нарушаются. Окислительный стресс – это такое состояние организма, когда образование свободных радикалов выходит из-под контроля антиоксидантных систем, что приводит к неконтролируемому росту активных форм кислорода (свободных радикалов) и повреждению биомолекул. О механизмах формирования ОС при разных патологиях существует много специальных обзоров [1; 25; 40].

Алкогольная зависимость – патология, которая формируется в результате хронического употребления этилового спирта (этанола). Этанол в организме подвергается окислительному метаболизму благодаря наличию специальной ферментативной системы его окисления. Под действием

алкогольдегидрогеназы этанол превращается в ацетальдегид – сильнейший окислитель. Дальнейшее превращение происходит под действием специального фермента ацетальдегиддегидрогеназы до уксусной кислоты. Все эти превращения сопровождаются увеличением продукции АФК и их накоплением в организме. Более подробно сведения о системах, принимающих участие в метаболизме этанола и ацетальдегида, о механизмах генерации АФК в результате поступления избыточных концентраций эндогенного этанола в организм, систематизированы нами ранее [9]. То есть помимо общих механизмов формирования ОС у данной патологии имеются свои особенности, связанные с дополнительными источниками генерации АФК в силу активации окислительных реакций при поступлении экзогенного этанола.

При хроническом поступлении этанола кроме увеличения уровня АФК в клетках существенно меняется функциональная активность антиоксидантной системы организма. В частности, меняется активность ферментов, участвующих в синтезе и распаде глутатиона, приводя к серьезным нарушениям его обмена [22; 23]. По результатам наших исследований сделано заключение, что в состоянии абстиненции у пациентов наблюдается существенное снижение глутатиона в плазме крови [50]. Изменяется также активность каталазы и СОД – ферментов, играющих важную роль в антиоксидантной защите организма: выявлено достоверное повышение как каталазной активности, так и супероксиддисмутазы в плазме крови больных в состоянии алкогольной абстиненции [50], а также активности каталазы в сыворотке крови больных в состоянии постабстинентного синдрома по сравнению с показателями здоровых лиц [11].

Повышение активности каталазы в плазме или сыворотке крови у больных в период абстиненции можно объяснить снижением стабильности эритроцитов, повышением проницаемости их мембран и усилением выхода каталазы в плазму крови. Однако анализ данных литературы приводит к заключению, что активность каталазы и СОД в плазме, как и в сыворотке крови, у больных в состоянии алкогольной абстиненции зависит от многих факторов и меняется неоднозначно. Так, в работе Huang M.C. et al [75] показано, что на ранней стадии синдрома отмены алкоголя активность СОД в сыворотке крови остается сниженной в течение 2-х недель, а активность каталазы сравнима с контролем. Снижение СОД в сыворотке крови при алкогольной абстиненции выявлено и в другом исследовании [58]. В работе других авторов у пациентов в состоянии алкогольной абстиненции активность СОД была выше, а каталазная активность ниже по сравнению с участниками контрольной группы [85]. Приведенные данные подтверждают существенное влияние алкоголизации на активность антиоксидантных

ферментов крови, однако сделать однозначное заключение о его направленности не представляется возможным, поскольку эта направленность может зависеть от таких факторов, как возраст пациента, длительность хронического употребления алкоголя, количество и качество употребляемого алкоголя, качество питания, соматическая отягощенность, прием фармакологических препаратов и др.

МАРКЕРЫ ОС У БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ

Развитие ОС сопровождается окислительным повреждением (модификацией) биологических молекул, в результате чего они теряют функциональную активность. Такие модифицированные биомолекулы служат маркерами окислительного стресса [35; 72]. Чаще всего проводят оценку окислительной модификации липидов, определяя продукты их перекисного окисления (продукты ПОЛ). Продукты ПОЛ можно определять самыми разнообразными методами. Наиболее распространенным является метод определения конечных продуктов ПОЛ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК), так называемых ТБК-реактивных продуктов, что обусловлено простотой исполнения и чувствительностью данного метода. Окислительную модификацию белков чаще всего оценивают по уровню карбонилированных, нитрозилированных и гликированных белков [36], используют также методы оценки агрегации белков, которая происходит в результате кросс-линкинга (сшивки) белковых молекул. Для выявления окисленных молекул ДНК часто используют чувствительный аналитический метод оценки 8-гидрокси-2-деоксигуанозина (8-OHdG), хотя в целом обнаружено около 20 типов окисленных форм молекул ДНК [71]. Маркерами ОС могут выступать также разные гибридные аддукты, дигидрогуанозин, гомоцистеин и др.

В наших исследованиях для оценки окислительного стресса у больных алкогольной зависимостью проводили измерение карбонилированных белков и ТБК-реактивных продуктов в сыворотке крови [9]. Примерно у 80% пациентов, поступающих на лечение в стационар в состоянии абстиненции, обнаруживается статистически значимое увеличение этих показателей по сравнению с контролем (здоровые лица). После стандартной терапии показатели выраженности ОС снижаются, однако полного его купирования не происходит. Мы изучали ОС у больных алкогольной зависимостью на стадии абстиненции и на стадии формирования ремиссии после 3 недель лечения. Оказалось, что уровень карбонилирования сывороточных белков, как и продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови у больных в период абстиненции выше, чем у здоровых доноров. После лечения уровень продуктов ПОЛ в сыворотке пациентов

не отличается от нормы. Уровень карбонилирования белков после лечения несколько снижается, но все еще остается достоверно выше нормы. То есть в процессе стандартной терапии больных алкогольной зависимостью происходит нормализация содержания продуктов ПОЛ в сыворотке крови пациентов, в то время как для нормализации уровня карбонилированных белков, вероятно, требуется более длительный период времени [9]. В другом исследовании при определении динамики окислительной модификации белков и липидов плазмы крови в процессе стандартной антиалкогольной терапии за тот же период лечения обнаружена лишь тенденция к снижению как карбониллов белков, так и ТБК-реактивных продуктов в плазме крови пациентов [61].

В условиях окислительного стресса у больных алкогольной зависимостью происходят структурно-функциональные изменения клеточных мембран. Проведенные нами исследования с использованием флуоресцентных зондов на мембранах эритроцитов, полученных из клеток крови больных алкогольной зависимостью, показали, что окислительная модификация мембранных белков и липидов приводит к снижению гидрофобного объема мембраны, повышению упорядоченности их структуры. Методом электрофореза в полиакриламидном геле удалось выявить изменения белкового спектра, появление высокомолекулярных белков в мембранах эритроцитов больных алкоголизмом. Обнаружено также увеличение карбонилированных белков в мембранах таких эритроцитов. При этом гемолитическая устойчивость эритроцитов больных алкоголизмом к воздействию кислоты снижена по сравнению с эритроцитами здоровых лиц [9; 49; 87].

Окислительная модификация биомолекул, приводящая к значительным структурным перестройкам, не может не отразиться и на их функциональных свойствах. Мы показали, что в период абстиненции активность Na/K-АТФазы мембран эритроцитов у зависимых от алкоголя пациентов повышается [9]. Увеличивается и Ca²⁺-зависимая калиевая проницаемость эритроцитов у таких больных [9; 48]. Аналогичные результаты о нарушениях активности ферментов мембран эритроцитов были опубликованы другими исследователями [82]. То есть в период абстиненции мембранные системы, обеспечивающие транспорт катионов, благодаря наличию в организме разнообразных регуляторных механизмов переходят в новое функциональное состояние, пытаясь приспособить клетку к работе в новых условиях, создавшихся в результате хронического действия этанола и его метаболитов. Однако резервы адаптации мембран ограничены, поэтому длительное воздействие алкогольной интоксикации на организм приводит к необратимым изменениям эритроцитов, их гемолизу и развитию анемии.

Еще один фактор, который вносит вклад в поддержание ОС на высоком уровне у больных алкогольной зависимостью – это спонтанная продукция АФК лейкоцитами. В наших исследованиях с применением теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-теста), характеризующего продукцию АФК в процессе дыхательного взрыва лейкоцитов, было показано, что у больных в абстиненции спонтанная продукция активных форм кислорода лейкоцитами достоверно увеличена по сравнению со здоровыми донорами. При этом показатели стимулированного НСТ-теста у больных с зависимостью от алкоголя не отличаются от таковых у здоровых лиц. Это говорит о снижении «функционального резерва» лейкоцитов при алкогольной зависимости, поскольку они в меньшей степени способны активироваться в ответ на стимуляцию по сравнению с нормой [38].

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ИММУННАЯ СИСТЕМА БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ

В литературе растет количество публикаций о взаимодействии окислительного стресса и иммунной защиты при различных патологиях [63; 68; 69]. Нами была изучена динамика параметров врожденного и адаптивного иммунитета у больных алкогольной зависимостью при терапии синдрома отмены и постабстинентного состояния. В группу обследования были включены 28 мужчин (средний возраст $45,6 \pm 10,0$ лет), страдающих алкогольной зависимостью (длительность заболевания $10,7 \pm 9,5$ лет). Контрольную группу составили 20 здоровых мужчин, соответствующих по возрасту группе пациентов.

Лабораторные исследования проводили на этапе синдрома отмены алкоголя в динамике терапии постабстинентного состояния: 1-я точка – на 3–4 день поступления пациента в стационар, 2-я точка – на 12–14 день стандартной терапии синдрома отмены и постабстинентного состояния. Фенотипы лимфоцитов определяли методом проточной цитометрии. Культивирование клеток цельной крови осуществляли в стерильной питательной среде DMEM, содержащей 100 мкг/мл гентамицина, концентрацию провоспалительных цитокинов в супернатантах культуры определяли на мультиплексном анализаторе MAGPIX по технологии Luminex MAP (USA).

В 1-й точке у пациентов большинство параметров клеточного иммунитета были сопоставимы с контрольными значениями; установлены тенденции к повышению цитотоксических Т-лимфоцитов CD8+(CD3+CD8+)-фенотипа и статистически значимое повышение количества общей популяции Т-лимфоцитов CD3+(CD3+CD19-)-фенотипа. Через 2 недели лечения постабстинентного состояния во второй точке обследования количество Т-лимфоцитов было близко к контролю. В литературе име-

ются сведения об иммуносупрессивном действии этанола на параметры адаптивного иммунитета. Установленное в наших исследованиях повышение общей популяции Т-лимфоцитов может быть обусловлено включением компенсаторных механизмов при стрессе, поскольку длительное потребление алкоголя, а также его отмена, являются мощным стрессором, стимулирующим гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось и синтез глюкокортикоидов [18; 57; 65; 66; 92]. Характерным является снижение при синдроме отмены популяции натуральных клеток киллеров CD16+(CD3–CD16+CD56+) – компонентов врожденного иммунитета противовирусной и противоопухолевой защиты, что согласуется с данными литературы о корреляции продуктов окисления этанола с подавлением функции NK клеток [67].

Алкоголь, продукты окислительного стресса активируют микроглию, изменяют нейроиммунные реакции, вызывая повышение провоспалительных цитокинов [37; 62; 70]. В литературе участие цитокинов в патогенезе болезней зависимости, как правило, основывается на результатах определения их концентрации в сыворотке крови пациентов [41; 81], однако практически отсутствуют данные по исследованию продукции цитокинов мононуклеарами больных алкогольной зависимостью. Нами проведены исследования способности лимфоцитов зависимых от алкоголя пациентов к спонтанной продукции провоспалительных цитокинов – интерферона-гамма (IFN γ) и фактора некроза опухолей (TNF α). При исследовании спонтанной продукции цитокинов в супернатантах культур клеток крови, взятой у пациентов на 3–4 день поступления их в стационар (1-я точка), выявлено статистически значимое повышение по сравнению с контролем концентрации исследуемых цитокинов. Через 2 недели лечения постабстинентного состояния во 2-й точке обследования концентрация цитокинов в супернатантах клеток крови оставалась также высокой. Такая спонтанная активность мононуклеаров больных алкогольной зависимостью свидетельствует о том, что иммунокомпетентные клетки уже активированы *in vivo*, и двухнедельная терапия не нормализует их функциональное состояние.

Таким образом, у больных алкогольной зависимостью при синдроме отмены выявлены нарушения иммунитета, которые выражаются в снижении популяции NK клеток, в спонтанной гиперпродукции провоспалительных цитокинов. Известно, что алкоголь, ацетальдегид и продукты окислительного стресса генерируют повышенное количество белков Toll-подобных рецепторов (TLRs), которые активируют микроглию и клетки Купфера с усилением продукции цитокинов и других воспалительных медиаторов, изменяют презентацию антигена и адаптивный иммунный ответ [64; 67; 84]. Эти нарушения в значительной степени могут быть обуслов-

лены окислительным стрессом, способствующим окислительной модификации клеточных мембран, нарушению межклеточного взаимодействия в механизмах иммунного ответа.

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС КАК ИНДУКТОР АПОПТОЗА

Окислительный стресс активизирует процессы апоптоза при аддиктивной патологии. Накоплены экспериментальные данные, демонстрирующие вовлеченность внутриклеточных АФК в различные этапы развития апоптоза при алкогольной зависимости [11; 74; 79; 89]. Доказано, что этанол индуцирует окислительный стресс и апоптоз в эндотелиальных клетках пупочной вены человека [99]. Heaton M.D. с соавторами [73] показали, что употребление алкоголя приводит к увеличению уровня АФК в развивающемся мозжечке, пик приходится на 4 день после рождения, более поздние воздействия приводили к меньшим изменениям. В работе Y. Yan с соавторами [97] обнаружено, что этанол в концентрациях 50, 100 и 150 мМ приводит к повреждению ДНК в лимфоцитах периферической крови человека и этот процесс сопровождается увеличением продукции внутриклеточного гидроксильного радикала, других активных форм кислорода. Этанолиндуцированная клеточная гибель лежит в основе развития коморбидных расстройств, выявляемых у больных, страдающих алкогольной зависимостью, в том числе печеночной и сердечной недостаточности, миопатии, нейродегенеративных расстройств и др. [95]. Однако до сих пор вне поля зрения оставались вопросы программированной клеточной гибели лимфоцитов периферической крови при алкоголизме, в то время как изменение уровня апоптоза мононуклеаров может приводить к серьезным патологическим нарушениям.

В нашем исследовании проведено изучение показателей апоптоза лимфоцитов периферической крови у зависимых от алкоголя пациентов [29]. Использовали лимфоциты периферической крови 150 мужчин, больных алкогольной зависимостью, в возрасте от 25 до 59 лет, с длительностью заболевания от 5 до 25 лет. В качестве контроля использовали образцы крови 50 психически и соматически здоровых лиц, соответствующих по полу и возрасту обследуемым пациентам. Мононуклеарные лейкоциты выделяли из цельной венозной крови. Оценку содержания клеток с маркером апоптоза CD95 проводили непрямым иммунофлуоресцентным методом с использованием моноклональных антител. Для определения процентной доли Annexin V⁺-лимфоцитов, подвергшихся апоптозу, использовали метод проточной цитофлуориметрии. Оценку морфологических признаков апоптоза проводили методом световой микроскопии мазков крови, окрашенных по Романовскому.

Апоптоз оценивали как многоэтапный процесс. Первый этап запрограммированной клеточной гибели – прием сигнала, поступающего к клетке извне или возникающего в недрах самой клетки. Сигнал воспринимается рецептором и подвергается анализу. Экспрессия Fas-рецептора (CD95) на клеточной мембране означает готовность клетки уйти в апоптоз. Обнаружено достоверное, по сравнению с контролем, повышение экспрессии рецептора CD95. Значимое увеличение числа клеток, готовых запустить реакции запрограммированной клеточной гибели у больных алкогольной зависимостью, косвенно свидетельствует о том, что алкоголь и его метаболиты являются индукторами апоптоза. Эти результаты согласуются с полученными ранее данными о повышении в составе спектра среднемолекулярных пептидов фракции нуклеиновых кислот, которые также свидетельствуют об усилении процессов апоптоза в клетках периферической крови больных алкоголизмом на стадии абстиненции [29]. При оценке начальных стадий клеточной гибели методом проточной цитофлуориметрии у больных алкоголизмом выявлено достоверное увеличение доли Annexin V⁺-клеток по сравнению со здоровыми донорами.

При исследовании апоптоза важно сочетать несколько методов, основанных на различных принципах выявления. Однако наиболее информативным методом, по мнению многих исследователей, остается оценка структурных изменений клеток с помощью светового микроскопа [59]. Поэтому наряду с оценкой готовности к апоптозу проведен цитологический анализ апоптотических форм лимфоцитов. В мазках крови исследуемых лиц наблюдали лейкоциты с морфологическими признаками, характерными для клеток, подвергшихся апоптозу. Расчет индекса реализации апоптоза (доли клеток с морфологическими признаками апоптоза в процентах от общего числа клеток, экспрессирующих рецепторы готовности к апоптозу) показал существенное его увеличение у больных алкогольной зависимостью по сравнению с контролем. Представленные данные согласуются с результатами других авторов о нарушениях процессов апоптоза различных типов клеток при алкогольной зависимости [83] и косвенным образом подтверждают связь окислительного стресса с апоптозом у больных с данной патологией.

КОРРЕКЦИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

При определении тактики лечения больного алкогольной зависимостью с выраженным окислительным стрессом, сформированным в результате активации свободнорадикального окисления в сочетании с прогрессирующим истощением антиоксидантной системы организма,

целесообразно использовать подходы, позволяющие если не купировать полностью, то хотя бы снизить выраженность окислительного стресса. С этой целью в терапии алкогольной зависимости все чаще используют антиоксидантные препараты. В настоящее время на фармацевтическом рынке представлен широкий спектр различных препаратов, обладающих антиоксидантным действием. Оказалось, что некоторые эффективные препараты, которые используют при лечении зависимости от алкоголя, например, гепатопротекторы, обладают антиоксидантным эффектом. Однако остаются проблемы, связанные, в частности, с тем, что антиоксиданты могут вызывать аллергические реакции, обладать токсичностью, проявлять низкую эффективность, не всегда поддаются стандартизации, сохраняется также возможность их передозировки и т.д. Поэтому поиск веществ с максимальным антиоксидантным действием и минимальными побочными эффектами в условиях окислительного стресса продолжается и остается крайне важной проблемой. Для выбора наиболее эффективных в клинике алкоголизма препаратов с антиоксидантным эффектом нами были проведены специальные исследования, результаты которых кратко представлены ниже.

Карнозин

Карнозин – природный дипептид β-аланил-L-гистидин. Его свойства довольно хорошо изучены и подробно описаны во многих публикациях [5; 88; 93]. Известно, что карнозин является гидрофильным антиоксидантом, обладает хорошей биодоступностью, не токсичен и не образует токсичных продуктов при взаимодействии с активными формами кислорода, не оказывает негативных эффектов в случае передозировки, имеет хорошую совместимость с другими препаратами.

В плацебо-контролируемом исследовании эффективности карнозина для коррекции окислительного стресса у 32 больных алкогольной зависимостью на этапе формирования ремиссии было обнаружено, что прием пациентами карнозина в дозе 1,2 г/сутки в течение одного месяца эффективно снижает выраженность окислительного стресса в организме больных. При этом нежелательных побочных эффектов не наблюдалось [46; 61]. Нами были проведены исследования, которые позволили сделать заключение, что коррекция карнозином ОС у зависимых от алкоголя больных может быть обусловлена, в том числе, и способностью этого дипептида защищать белки и липиды от окислительного повреждения, вызванного этанолом и ацетальдегидом. В экспериментах *in vitro* продемонстрирована способность карнозина подавлять окислительную модификацию белков и липидов плазмы крови, вызванную как этанолом, так и ацетальдегидом [60].

Кортексин

Кортексин – нейропротектор, препарат полипептидной природы, получают путем экстракции из коры головного мозга крупного рогатого скота. Он обладает тканеспецифическим регуляторным и восстановительным действиями [33; 54], повышает эффективность энергетического метаболизма нейронов, регулирует процесс метаболизма нейромедиаторов и перекисного окисления липидов в коре головного мозга, препятствует образованию избыточного количества свободных радикалов [55]. Кортексин успешно применяется в терапии аддиктивных расстройств, приводит к снижению уровня невротизации и тревоги, улучшению самочувствия пациентов [21]. Однако данных по оценке эффективности исследуемого метаболического протектора на биологические показатели недостаточно, хотя изучение влияния препарата на параметры основных гомеостатических систем несет важную биологическую информацию и является целесообразным для более полной характеристики лекарственных средств и понимания механизма их действия.

В наших исследованиях показано влияние метаболического протектора кортексина на динамику клинических показателей и параметры апоптоза лимфоцитов периферической крови больных алкогольной зависимостью [13]. В исследовании принимали участие 40 мужчин, больных алкоголизмом, в возрасте от 25 до 60 лет. Методом случайной выборки пациенты были разделены на 2 группы: основную и группу сравнения. Больным основной группы (20 мужчин) в дополнение к стандартной терапии с четвертого дня пребывания в стационаре в течение 10 дней внутримышечно вводили по 10 мг кортексина. Больные из группы сравнения (20 мужчин) получали стандартную медикаментозную терапию. В качестве контроля использованы образцы крови 50 соматически и психически здоровых мужчин. Комплексную оценку показателей проводили в динамике: при поступлении пациента (в острой фазе абстинентного синдрома) и на 10 день после начала терапии (фаза постабстинентных расстройств).

Проведенное исследование показало, что у пациентов основной группы за время лечения произошла ускоренная редукция астенического, психовегетативного, гипотимического симптомокомплексов, наблюдалось повышение переносимости умственных нагрузок, улучшение настроения, повышение самооценки. С помощью теста ММРІ выявлено достоверное снижение по шкалам «реализации эмоциональной напряженности», «аутизации», «депрессии», «тревожности» и повышение значений шкал «коррекции» и «уровня активности и оптимизма». Клиническая эффективность препарата подтверждается биологическими исследованиями терапевтических возможностей кортексина. Обнаружено, что ко-

личество клеток, находящихся на ранней стадии апоптоза (Annexin V⁺-лимфоциты), у больных алкогольной зависимостью до проведения курса терапии кортексином статистически значимо выше соответствующих значений в группе здоровых лиц. После фармакотерапии кортексином доля Annexin V⁺-лимфоцитов достоверно снижалась. В группе сравнения количество Annexin V⁺-лимфоцитов также достоверно выше контрольных значений, однако стандартная схема терапии не приводила к позитивному результату. У пациентов основной группы наблюдалось достоверно значимое увеличение экспрессии рецептора CD95 по сравнению с группой здоровых мужчин. Включение кортексина в программы терапии пациентов приводило к статистически значимому снижению уровня CD95 до значений нормы. У пациентов из группы сравнения экспрессия FAS-рецептора также превышала контрольные значения. После проведения стандартной медикаментозной терапии статистически значимых изменений исследуемого показателя не отмечено [13].

В опытах *in vitro* кортексин оказывал выраженные антиоксидантный и антиапоптотический эффекты. При изучении влияния кортексина на морфологические изменения клеток и содержание белка регулятора апоптоза Bcl-2 (Apoptosis regulator Bcl-2, основного представителя семейства Bcl-2) и белка caspase-3, относящегося к семейству каспаз, в лимфоцитах периферической крови здоровых лиц, культивированных с индуктором окислительного стресса гидропероксидом третичного бутила (ГТБ) или в присутствии этанола, было обнаружено, что кортексин оказывает защитный эффект, снижая выраженность нарушения баланса про- и антиапоптотических белков и уменьшая долю клеток с гранулированным хроматином ядра как в присутствии этанола, так и ГТБ [27].

Реамберин

Реамберин представляет собой сбалансированный полиионный раствор, содержащий набор микроэлементов и меглумина натрия сукцинат, полученный из N-метилглюкамина (меглумина) и янтарной кислоты. Известны антигипоксантные, антитоксические и антиоксидантные его свойства [39]. В коррекции ОС и комплексной терапии хронических метаболических поражений внутренних органов, которые характерны для алкогольной зависимости, важную роль играют препараты, оптимизирующие внутриклеточное энергообразование. К группе таких препаратов относятся лекарственные средства на основе янтарной кислоты и/или ее солей, обладающие антиоксидантными и цитопротекторными свойствами [31]. Активность компонентов, входящих в метаболическую композицию реамберина, доказана в экспериментальных и клинических исследовани-

ях. Эту композицию рассматривают как эффективный метаболический корректор с антиоксидантной и церебропротективной активностью, который может быть применен у больных с различными метаболическими поражениями как средство патогенетической терапии, в том числе и при алкогольной зависимости [53]. Янтарная кислота, содержащаяся в реамберине, соответствует янтарной кислоте, вырабатываемой в организме человека, а содержание уникального соединения N-метилглюкамина позволяет ей легко проникнуть в поврежденную и нуждающуюся в энергии клетку и приступить к незамедлительному действию.

В наших исследованиях представлена сравнительная эффективность 7-дневного применения реамберина в комплексной терапии абстинентного синдрома у 32 больных алкогольной зависимостью с коморбидным экзогенно-органическим поражением головного мозга (1-я, основная группа; F10.2; средний возраст $41,2 \pm 6,3$ лет) по сравнению со 2-й группой (сравнения) из 46 больных, клинически стандартизированных по отношению к 1-й группе, не получавших реамберин. В 1-й группе обнаружена ускоренная редукция соматовегетативных проявлений абстинентного синдрома с последующей нормализацией его аффективных компонентов [14]. В динамике терапии оценивали ряд биохимических, гормональных и иммунологических показателей. Одним из показателей деструктивных процессов при алкогольной зависимости является усиление эндогенной интоксикации, характеризующейся спектром молекул средней массы (МСМ) или среднемoleкулярными пептидами — веществами белковой природы с молекулярной массой 300–5000 Да. Деструктивные процессы, лежащие в основе неспецифического синдрома эндогенной интоксикации, как правило, связаны с активацией окислительного стресса и сопровождаются нарушениями структуры и функции биологических мембран. Накопление МСМ является не только маркером эндотоксикации, но и фактором, усугубляющим течение патологического процесса: приобретая роль вторичных токсинов, они вызывают расстройство гематоэнцефалического барьера, микроциркуляторного русла, ингибируют митохондриальные процессы окисления, нарушают транспорт аминокислот. У пациентов как основной, так и группы сравнения на фоне выраженного абстинентного синдрома выявлена эндогенная интоксикация, что проявлялось достоверным увеличением токсической фракции, регистрируемой при длине волны 254 нм и нуклеарной фракции МСМ230. Увеличение нуклеарной фракции МСМ230, возможно, связано с накоплением в крови остатков нуклеиновых кислот в результате усиления апоптотического разрушения клеток [30], а также повышенного распада белков при зависимости от алкоголя. На момент окончания курса терапии с использованием

реамберина зафиксировано достоверное снижение содержания токсической фракции, для нуклеарной фракции наблюдалась тенденция к снижению. В группе сравнения не выявлено статистически значимой динамики в изменении спектра молекул средней массы.

В других наших исследованиях у зависимых от алкоголя пациентов на фоне абстинентного синдрома выявлено статистически значимое повышение в сыворотке крови кортизола, активности аминотрансфераз, увеличение содержания билирубина, продукции интерлейкина-1, снижение суммарной антиоксидантной активности по сравнению с группой здоровых лиц. Терапия реамберином приводила к положительной динамике исследуемых параметров, что подтверждает наличие метаболических, гепатопротекторных и антиоксидантных свойств реамберина [28; 32].

Ремаксол

К лекарственным средствам, содержащим в своей композиции янтарную кислоту, относится препарат ремаксол. Кроме янтарной кислоты он содержит в своем составе следующие активные компоненты: рибоксин, никотинамид, метионин, а также электролиты – натрия хлорид, магния хлорид, калия хлорид и сольстабилизирующий агент N-метилглюкамин. Нами проведена оценка эффективности ремаксолола при постабстинентных расстройствах у 120 больных алкоголизмом с коморбидным поражением печени [10]. Исследование показало, что применение ремаксолола способствует компенсации патологических проявлений со стороны гастроинтестинальной системы и редукции соматовегетативной симптоматики с последующей нормализацией аффективных, идеаторных и поведенческих компонентов патологического влечения к алкоголю. Положительная динамика состояния больных при применении ремаксолола во многом обусловлена выраженным антиоксидантным эффектом и полимодальным действием препарата на механизмы обмена веществ.

Цитофлавин

Цитофлавин представляет собой сбалансированный комплекс из двух метаболитов (янтарная кислота, рибоксин) и двух коферментов-витаминов – никотинамид (витамин РР) и рибофлавин мононуклеотид (витамин В2). Цитофлавин улучшает окислительный метаболизм в условиях ишемии, препятствуя резкому снижению уровня АТФ, стимулирует активность аденилатциклазы. Все компоненты цитофлавина являются индукторами основных метаболических путей в клетках, активаторами энергообразующих процессов, способствующих утилизации свободного кислорода, тем самым снижая уровень перекисных процессов. По данным литературы цитофлавин снижает клинические проявления интоксикации

этанолом [3]. Механизмы лечебного действия янтарной кислоты, рибоксина, никотинамида и рибофлавина делают перспективным использование препарата в комплексной терапии абстинентного синдрома.

В наших исследованиях цитофлавин назначали в терапии синдрома отмены с первых суток обращения в клинику. Были сформированы две группы пациентов: пациенты основной группы (95 человек) получали цитофлавин в качестве основной терапии, дополнительно назначались только психотропные препараты для коррекции расстройств сна. Группу сравнения составили 30 пациентов, которые получали стандартную медикаментозную терапию, включающую психотропные препараты, ноотропы, вегетостабилизаторы и витамины. Свободнорадикальное окисление оценивали по ТБК-реактивным продуктам и активности каталазы в сыворотке крови и эритроцитах. Интегральную оценку антиоксидантных свойств сыворотки крови определяли в тесте индуцированной хемилюминесценции. Уровень эндогенной интоксикации – по спектру среднемолекулярных пептидов в сыворотке крови. Состояние эритроцитов оценивали методом спонтанного гемолиза, колориметрически. Проводили исследование как терапевтического действия цитофлавина, так и его влияние на эритроциты в условиях *in vitro* [7].

В эритроцитах пациентов в состоянии острого абстинентного синдрома обнаружено увеличение ТБК-реактивных продуктов по сравнению с контролем. В процессе используемых схем терапии выявлено снижение ТБК-реактивных продуктов в эритроцитах. При поступлении пациентов в клинику активность каталазы сыворотки крови была повышена. После лечения в группе больных, получающих цитофлавин, активность каталазы снизилась, различий с показателями контрольной группы у обеих групп пациентов после лечения не выявлено. Динамика ТБК-реактивных продуктов и каталазной активности в исследуемых группах пациентов имела одинаковую направленность и не зависела от применяемых схем терапии, что отражает снижение активности свободнорадикального окисления на момент выхода пациентов из состояния абстиненции. При исследовании спектра средних молекул на фоне выраженного абстинентного синдрома отмечено увеличение токсической фракции, выявляемой при длине волны 254 нм. После терапии зафиксирована тенденция к снижению токсической фракции в обеих исследуемых группах и увеличение ароматической фракции, выявляемой при длине волны 280 нм. При интегральной оценке состояния антиоксидантных систем сыворотки крови индукцию активных форм кислорода осуществляли добавлением в сыворотку крови перекиси водорода. Интенсивность хемилюминесценции обратно пропорциональна активности антиоксидантных систем. Интенсивность люминесценции

сыворотки крови больных алкогольной зависимостью при индукции перекисью водорода значительно выше, чем у здоровых лиц, что свидетельствует о низких антиоксидантных свойствах сыворотки крови у пациентов до начала терапии по сравнению с нормальными значениями. После терапии цитофлавином антиоксидантные свойства сыворотки пациентов достоверно улучшились, в группе сравнения после терапии без использования цитофлавина наблюдалась лишь тенденция к улучшению.

Проведено изучение спонтанного гемолиза эритроцитов у больных алкоголизмом в динамике фармакотерапии цитофлавином, а также исследовано влияние цитофлавина на этот показатель *in vitro* [8]. В группе больных алкогольной зависимостью процент гемолиза клеток существенно превышал таковой в контрольной группе. После проведения комплексного лечения наблюдалась отчетливая направленность к нормализации показателя, характеризующего спонтанный гемолиз эритроцитов, причем на фоне применения цитофлавина тенденция к нормализации этого показателя выражена ярче, чем в случае проведения стандартной терапии. Позитивное влияние цитофлавина на гемолитическую стабильность эритроцитов выявлено и в условиях *in vitro*, что подтверждает мембраностабилизирующее действие этого препарата.

Терапия цитофлавином приводила также к положительной динамике экспрессии рецептора CD95 на лимфоцитах лиц с алкогольной интоксикацией. Отмечена тенденция к нормализации содержания нейтрофилов и лимфоцитов с морфологическими признаками апоптоза. На фоне применения цитофлавина у больных алкогольной зависимостью наблюдалось снижение концентрации кортизола в сыворотке крови [26].

Результаты клинического и биохимического исследования возможностей цитофлавина в комплексном лечении зависимых от алкоголя больных позволяют сделать заключение, что цитофлавин является эффективным средством воздействия на соматовегетативные проявления алкогольного абстинентного синдрома. Воздействуя на различные уровни патологического процесса, цитофлавин значительно облегчает течение и ускоряет выход из состояния абстиненции на фоне нормализации биохимических, метаболических, гормональных процессов в организме [15].

Галавит

Галавит – производное соединение фталгидрозида (5-амино-1,2,3,4-тетрагидрофталазин-1,4-диона натриевая соль), зарегистрирован для медицинского применения в качестве иммуномодулирующего и противовоспалительного средства в комплексной терапии иммунодефицитных состояний различного генеза, регулирует синтез про/противовоспалительных цито-

кинов, обладает антиоксидантным действием. Учитывая факты активации процессов воспаления в патогенезе алкогольной зависимости, одним из подходов повышения эффективности лечения пациентов может быть применение противовоспалительных и иммунокорректирующих лекарственных средств. С этой целью нами впервые в наркологической практике был применен галавит [20; 43]. Включение галавита в комплекс традиционной терапии зависимых от алкоголя больных оказывало выраженный положительный эффект на астеническую симптоматику в структуре соматовегетативных проявлений постабстинентного состояния. В группе пациентов, получавших в комплексе лечения галавит (25 человек), в 100% случаев отмечено практически полное редуцирование астенических расстройств на 10 сутки лечения, из них у 14 пациентов (70%) – на 5–7 сутки, у 6 пациентов (30%) – на 8–10 сутки. Больные отмечали улучшение самочувствия, настроения, исчезновение слабости, потливости, повышение работоспособности, в ряде случаев – исчезновение головной боли и улучшение ночного сна. Тогда как при традиционной терапии (группа сравнения – 25 пациентов) редукция астенических расстройств на 10 сутки лечения отмечалась лишь у 28% пациентов, на 15 – у 10 пациентов (40%) и у 8 пациентов (32%) астенические расстройства сохранялись на 15 сутки лечения. Клинические эффекты сопровождались позитивной динамикой параметров иммунитета и уровня ТБК-реактивных продуктов в сыворотке крови.

Соли лития

Соли лития прочно вошли в практику современной медицины, однако их потенциал раскрыт далеко не полностью. По мере изучения биологических мишеней лития и расширения понимания его биологической роли возрастает значение его цитопротекторных эффектов и защитного действия при окислительном стрессе [98]. В современной психиатрии соли лития широко применяют в качестве нормотимических препаратов [80]. При этом механизм действия лития не до конца ясен и активно изучается. Установлено, что литий включается в целый ряд процессов внутриклеточной регуляции [96]. Есть сведения о протекторном действии лития при индуцированном окислительном стрессе [90; 91]. Известно также о его нейропротекторном эффекте [52], который особенно важен с учетом частого развития алкогольных полинейропатий и энцефалопатий.

Несмотря на приведенные положительные эффекты, соли лития не лишены недостатков. Они имеют узкое терапевтическое окно, токсическое действие лития в терапии психозов проявляется в основном при использовании больших доз препарата. В целом задача сделать препараты лития менее токсичными представляется крайне актуальной. Одним из путей ре-

шения этой проблемы является подбор анионного компонента литиевой соли. С учетом современных представлений об окислительном стрессе при алкогольной зависимости мы предприняли поиск анионного компонента, который обеспечивал бы антиоксидантное действие соли лития. В исследовании использовали литиевые соли на основе аскорбиновой, янтарной, аспарагиновой, яблочной, бензойной, глутаминовой кислот [86]. В этом ряду наибольшей антиоксидантной активностью, которую оценивали в модельной системе вольтамперометрическим методом, обладал аскорбат лития. Аскорбат лития способен защищать биомолекулы плазмы крови от окислительного воздействия этанола [42], а также перспективен в качестве нейропротектора, иммуномодулятора, гематопротектора [4; 44; 19]. Применение литиевых препаратов особенно эффективно при сопутствующих алкогольной зависимости расстройствах аффективной сферы, астено-депрессивных синдромах и эмоциональной лабильности. Коррекция ОС при алкогольной зависимости является важным фактором улучшения соматического состояния пациента. Разработка препаратов на основе органических солей лития, обладающих комбинированным нормотимическим и антиоксидантным действием, в перспективе может расширить спектр лекарственных средств для лечения алкогольной зависимости с аффективными нарушениями.

Немедикаментозная коррекция окислительного стресса

На сегодняшний день полипрагмазия является обычной практикой фармакотерапии многих заболеваний. Большинство способов лечения алкогольной зависимости также являются медикаментозными, что зачастую ведет к повышению напряженности работы детоксикационных систем организма, сбоям в их работе, существенно снижается эффективность лекарственной терапии, имеется риск развития нежелательных побочных эффектов. В этой связи особую актуальность представляют немедикаментозные способы лечения алкогольной зависимости, одним из которых является микроволновая резонансная терапия – воздействие на организм электромагнитного излучения крайне высокой частоты низкой интенсивности в миллиметровом диапазоне, так называемая КВЧ-терапия.

Мы провели изучение воздействия КВЧ-терапии на показатели крови больных алкогольной зависимостью, характеризующих выраженность окислительного стресса [45]. Для проведения КВЧ-терапии применяли аппарат «Стелла-2», мощность <3 мВт/см², диапазон частот 59–61 ГГц, что соответствовало 5,1–4,7 мм. Использовали режим сканирования. Воздействие осуществляли на аурикулярную биологически активную точку АТ55 через диэлектрический волновод (площадь контакта 0,64 мм²) каждые 24 часа, длительность одной процедуры составляла 30 минут.

В группе пациентов, которым в общую схему лечения алкогольной зависимости включали курс КВЧ-терапии (30 человек), состоящий из 7 процедур, наблюдали более выраженное снижение карбонилированных белков, ТБК-реактивных продуктов, чем в группе с традиционным медикаментозным лечением (16 пациентов). Была обнаружена важная роль биологических мембран в восприятии электромагнитного излучения миллиметрового диапазона при КВЧ-терапии: наблюдаемые эффекты были более выражены при исследовании эритроцитов, нежели показателей плазмы крови. В эритроцитах больных алкоголизмом в состоянии абстиненции обнаружено повышенное содержание продуктов ПОЛ и карбонилированных белков, выявлено увеличение амплитуды Ca^{2+} -зависимого гиперполяризационного ответа мембран эритроцитов, обусловленного Ca^{2+} -индуцированным выходом ионов калия через Ca^{2+} -зависимые K^+ -каналы [47]. После курса КВЧ-терапии на фоне традиционной дезинтоксикационной терапии в течение 7 дней в эритроцитах пациентов происходило снижение продуктов ПОЛ и карбониллов белков, наблюдалась нормализация Ca^{2+} -зависимого гиперполяризационного ответа. В контрольной группе больных, которым КВЧ-терапию не проводили, через 7 дней стандартной терапии достоверных изменений исследуемых параметров эритроцитов не обнаружено. При изучении влияния КВЧ-терапии на антиоксидантные ферменты крови больных алкоголизмом — активность каталазы и СОД — получены результаты, позволяющие сделать заключение о том, что КВЧ-терапия способствует нормализации активности этих ферментов [50]. При этом каталаза более восприимчива к воздействию микроволновой резонансной терапии, чем СОД: статистически значимое снижение изначально повышенной активности СОД у больных алкогольной зависимостью наблюдалось лишь после курсового применения КВЧ-терапии (после 7 процедур), а активность каталазы заметно снизилась уже после первой процедуры с усилением эффекта после курсового применения КВЧ-терапии [17]. Следует отметить, что включение КВЧ-терапии в комплексное лечение больных алкоголизмом способствовало также повышению уровня восстановленного глутатиона в плазме крови пациентов [50].

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МАРКЕРОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ

Исследование маркеров окислительного стресса в плазме крови у больных алкогольной зависимостью показало, что примерно у 20% пациентов, поступающих на лечение в состоянии абстиненции, уровень окисленных белков и липидов не превышает значения этих показателей у здоровых доноров. То есть у данных пациентов состояние окислительного стресса не

выявляется. В динамике стандартной антиалкогольной терапии показатели, характеризующие окислительную модификацию белков и липидов в плазме крови, у этих пациентов в большинстве случаев повышались до уровня, характерного для состояния ОС [51]. В то же время у больных, имеющих повышенный уровень маркеров ОС в плазме крови до лечения, после лечения обнаруживалось статистически значимое снижение как карбонилированных белков, так и ТБК-реактивных продуктов. Таким образом, в процессе антиалкогольной терапии в разных группах пациентов, отличающихся исходным оксидативным статусом, изменение маркеров ОС – карбониллов белков и продуктов ПОЛ в плазме крови – происходит разнонаправлено: при отсутствии у больного состояния ОС за время лечения может произойти его индукция, в то время как при выраженном ОС при поступлении на лечение после антиоксидантной терапии происходит его купирование. Не исключено, что таким образом системы организма приспосабливаются к новым условиям функционирования после активной дезинтоксикационной терапии. Есть мнение, что ОС в малых дозах является полезным, так как проводит своеобразную тренировку организма и готовит его к встрече с более интенсивными стрессовыми условиями. В ряде работ приводятся сведения о том, что не все окислительные модификации биомолекул вредны для организма, что карбонилирование, S-нитрозилирование и нитрование белков могут играть важную роль в процессе деградации поврежденных белков, что необходимо для нормального функционирования здоровых клеток [78; 94]. Таким образом, купирование ОС не всегда полезно для организма. Перспективным может быть подход, предполагающий оценку оксидативного статуса пациента при создании персонализированной программы терапии и реабилитации каждого больного. Основные принципы персонализированного подхода сформулированы в работах Кеваль К. Джайн [76; 77], в отечественной литературе данное направление развивается в работах И.И. Дедова и соавторов [24]. Наши данные подтверждают важность оценки ОС у больных алкогольной зависимостью с целью совершенствования существующих и разработки новых протоколов персонализированной, патогенетически обоснованной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном обзоре систематизированы литературные и собственные данные, касающиеся ОС у больных алкогольной зависимостью. За время работы в этом направлении нами получены результаты, которые существенно углубили и расширили представления об особенностях ОС при алкогольной зависимости, а также позволили определить дальнейшие шаги для разработки данного направления.

С помощью измерения в плазме крови маркеров ОС – продуктов окислительной модификации белков (карбонилированных белков) и липидов (продуктов ПОЛ) – проведена оценка оксидативного статуса больных алкогольной зависимостью в состоянии абстиненции, после антиалкогольного лечения, а также на стадии формирования ремиссии. Показано, что у большинства пациентов, поступающих на лечение в состоянии абстиненции, имеет место состояние выраженного ОС. Помимо наличия в крови большого количества окисленных биомолекул, у этих больных обнаружены существенные структурно-функциональные нарушения клеток крови – эритроцитов и лейкоцитов, а также выявлено изменение активности антиоксидантных ферментов (каталазы и СОД) и снижение глутатиона плазмы крови. Установлены нарушения компонентов врожденного и адаптивного иммунитета, получены данные о высокой спонтанной продукции провоспалительных цитокинов иммунокомпетентными клетками больных алкогольной зависимостью, что может быть обусловлено ОС.

Удалось прояснить некоторые молекулярные механизмы, которые могут играть существенную роль при формировании и поддержании на высоком уровне ОС у больных алкогольной зависимостью. В частности, в экспериментах *in vitro* при инкубации крови с этанолом и ацетальдегидом показана способность этилового спирта и его метаболита окислять белки и липиды как плазмы крови, так и эритроцитов.

В клинических исследованиях проведено испытание нескольких препаратов с выраженным антиоксидантным эффектом. Показана эффективность карнозина для купирования ОС у больных алкогольной зависимостью. Включение метаболического препарата кортексина в комплексные программы терапии аддиктивных расстройств приводило к положительной динамике когнитивных функций и нормализации показателей запрограммированной клеточной гибели у зависимых от алкоголя пациентов. В экспериментах *in vitro* продемонстрированы антиапоптотический и антиоксидантный эффекты кортексина. Использование в терапии больных алкоголизмом препаратов, содержащих в своем составе янтарную кислоту (цитофлавин, реамберин и ремаксол) и обладающих выраженным антиоксидантным действием, приводило к снижению медикаментозной нагрузки, нормализации метаболического фона и показало их перспективность для лечения данной патологии.

Применение противовоспалительного и иммунокорректирующего средства галавита в комплексной терапии алкогольной зависимости ускорило редукцию астенической симптоматики в структуре соматовегетативных проявлений постабстинентного состояния, сопровождалось позитивной

динамикой параметров иммунной защиты и продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови.

Представлены сведения о перспективности разработки и внедрения новых препаратов на основе органических солей лития для коррекции окислительного стресса у больных алкогольной зависимостью.

В рамках изучения механизмов воздействия на организм электромагнитного излучения крайне высокой частоты (КВЧ) проведено исследование влияния КВЧ-терапии на показатели крови, характеризующие оксидативный статус больных алкогольной зависимостью. Обнаружено, что курсовое воздействие микроволновой резонансной терапии (КВЧ-терапии) способствует редуцированию проявлений окислительного стресса у пациентов.

Представленные данные о роли окислительного стресса в патогенезе алкогольной зависимости позволяют обосновать целесообразность дополнительного параклинического обследования пациентов, включающего оценку оксидативного статуса и назначения препаратов с антиоксидантной активностью, с целью повышения эффективности лечения. Дальнейшая системная разработка научных основ индивидуального подхода к терапии и реабилитации больных алкогольной зависимостью будет определять клиническую востребованность оценки маркеров ОС.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аметов А.С., Соловьева О.Л.* Окислительный стресс при сахарном диабете 2-го типа и пути его коррекции. // Проблемы эндокринологии. – 2011. – №6. – С. 52–56.
2. *Анохина И.П., Иванец Н.Н., Дробышева В.Я.* Основные достижения в области наркологии, токсикомании, алкоголизма. // Вестник РАМН. – 1998. – №7. – С. 29–37.
3. *Афанасьев В.В., Лукьянова И.Ю.* Особенности применения цитофлавина в современной клинической практике. – СПб, 2010. – 80 с.
4. *Балашов П.П., Аникина Е.Ю., Плотников Е.В., Потапов А.В., Чучалин В.С.* Сравнительное изучение нейротоксического действия солей лития. // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2008. – №4 (51). – С. 84.
5. *Болдырев А.А.* Карнозин – разгаданная загадка природы. – М.: ИКАР, 2009. – 124 с.
6. *Болдырев А.А.* Роль активных форм кислорода в жизнедеятельности нейрона. // Успехи физиологических наук. – 2003. – Т. 34. – №3. – С. 21–34.

7. *Бохан Н.А., Иванова С.А., Сафиуллина В.В., Абушаева М.О., Скрипка Н.Н., Теровский С.С., Ракитина Н.М., Федоренко О.Ю., Ляшенко Г.П.* Применение цитофлавина в терапии абстинентного синдрома у больных алкоголизмом : пособие для врачей. — СПб., 2006. — 32 с.
8. *Бохан Н.А., Иванова С.А., Теровский С.С., Абушаева А.О., Сафиуллина В.В., Скрипка Н.М., Ракитина Н.М., Федоренко О.Ю., Ляшенко Г.П.* Применение цитофлавина в комплексной терапии абстинентного синдрома у больных алкоголизмом. — СПб.: Тактик-Студио, 2008. — С. 29–40.
9. *Бохан Н.А., Прокопьева В.Д.* Молекулярные механизмы влияния этанола и его метаболитов на эритроциты *in vitro* и *in vivo*. — Томск: Изд-во Томского университета, 2004. — 166 с.
10. *Бохан Н.А., Аболонин А.Ф., Анкудинова И.Э., Мандель А.И.* Применение ремаксола в комплексной терапии постабстинентных расстройств у больных алкоголизмом с коморбидным поражением печени. // Терапевтический архив. — 2012. — №10. — С. 51–56.
11. *Бохан Н.А., Иванова С.А.* Окислительный стресс при алкоголизме: возможности метаболической коррекции на этапе формирования ремиссии. // Наркология. — 2010. — №10. — С. 45–49.
12. *Бохан Н.А., Иванова С.А., Левчук Л.А.* Серотониновая система в модуляции депрессивного и аддиктивного поведения. — Томск, 2013. — 102 с.
13. *Бохан Н.А., Иванова С.А., Мандель А.И., Жернова Е.В., Кисель Н.И.* Когнитивные функции и процессы апоптоза у больных алкоголизмом: эффекты нейрометаболической коррекции. // Наркология. — 2012. — Т. 11. — №7. — С. 51–55.
14. *Бохан Н.А., Мандель А.И., Аболонин А.Ф., Ляшенко Г.П., Кисель Н.И., Молькина Л.Г., Бойко А.С., Иванова С.А.* Реамберин в комплексной терапии абстинентного синдрома у больных алкоголизмом. // Клиническая медицина. — 2012. — Т. 90. — №11. — С. 57–62.
15. *Бохан Н.А., Мандель А.И., Иванова С.А., Аболонин А.Ф., Анкудинова И.Э.* Применение нейрометаболических протекторов в терапии коморбидных форм алкоголизма : пособие для врачей. — Томск : Санкт-Петербург, 2015.
16. *Бохан Н.А., Мандель А.И., Иванова С.А., Прокопьева В.Д., Артемьев И.А., Невидимова Т.И., Мастерова Е.И., Воеводин И.В., Аболонин А.Ф., Шушпанова Т.В.* Старые и новые проблемы наркологии в контексте междисциплинарных исследований. // Вопросы наркологии. — 2017. — №1. — С. 26–62.

17. *Бохан Н.А., Патышева Е.В., Прокопьева В.Д., Кисель Н.И.* Антиоксидантные ферменты крови больных алкоголизмом при микроволновой резонансной терапии. // Наркология. – 2010. – №4. – С. 82–84.
18. *Ветлугина Т.П., Никитина В.Б., Лобачева О.А., Мандель А.И., Ляшенко Г.П., Рощина О.В.* Уровень кортизола и тестостерона у больных алкоголизмом при синдроме отмены. // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2017. – №3. – С. 5–10.
19. *Ветлугина Т.П., Плотников Е.В., Никитина В.Б., Лобачева О.А., Савочкина Д.Н., Радионова Т.С., Плотников В.М., Бохан Н.А.* Исследование гемопротекторной активности аскорбата лития. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – №4 (ч. 2). – С. 368–370.
20. *Ветлугина Т.П., Бохан Н.А.* Механизмы реализации терапевтического эффекта иммуномодулятора галавита при комплексной терапии алкоголизма. // Наркология. – 2005. – №10. – С. 40–44.
21. *Востриков В.В., Павленко В.П., Шабанов П.Д.* Кортексин в терапии постабстинентного синдрома у больных алкоголизмом. // Лечащий врач. – 2005. – №6. – С. 92–93.
22. *Высокогорский В.Е., Ефременко Е.С., Быков Д.Е., Жукова О.Ю., Лопухов Г.А.* Нарушение обмена глутатиона при алкоголизме. // Омский научный вестник. – 2011. – №1. – С. 9–12.
23. *Высокогорский В.Е., Ефременко Е.С., Грицаев И.Е.* Характеристика обмена глутатиона при алкогольном абстинентном синдроме. // Наркология. – 2006. – №8. – С. 59–61.
24. *Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Чехонин В.П., Баклаушев В.П., Арчаков А.И., Мошковский С.А.* Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы. // Вестник РАМН. – 2012. – №12. – С. 4–12.
25. *Дубинина Е.Е., Щедрина Л.В., Незнанов Н.Г., Залуцкая Н.М., Захарченко Д.В.* Окислительный стресс и его влияние на функциональную активность клеток при болезни Альцгеймера. // Биомедицинская химия. – 2015. – Т. 61. – №1. – С. 57–69.
26. *Жернова Е.В., Вялова Н.М., Иванова С.А., Бохан Н.А.* Показатели запрограммированной гибели лимфоцитов и нейтрофилов у лиц с алкогольной интоксикацией в динамике терапии препаратом с антиоксидантными свойствами. // Вестник Томского государственного педагогического университета. – 2009. – №3. – С. 59–62.
27. *Жернова Е.В., Лосенков И.С., Вялова Н.М., Иванова С.А.* Протективный эффект кортексина в условиях индуцированного окислительного

- стресса и под влиянием этанола на модели лимфоцитов перефирической крови здоровых лиц. // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – №7-2. – С. 314–318.
28. *Иванова С.А., Бойко А.С., Бурдовицина Т.Г., Аболонина А.Ф., Асланбекова Н.В., Бохан Н.А.* Активность аминотрансфераз сыворотки крови больных алкоголизмом в динамике фармакотерапии реамберином. // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. – 2012. – №4. – С. 10–14.
 29. *Иванова С.А., Бохан Н.А.* Запрограммированная клеточная гибель лимфоцитов и нейтрофилов при алкоголизме. // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. – 2006. – №3 (42). – С. 47–49.
 30. *Иванова С.А., Вялова Н.М., Жернова Е.В., Бохан Н.А.* Спонтанный и индуцированный *in vitro* апоптоз лимфоцитов и нейтрофилов у лиц с алкогольной зависимостью. // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2010. – Т. 149. – №2. – С. 209–212.
 31. *Ивницкий Ю.Ю.* Янтарная кислота в системе метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма. – СПб.: Лань, 1998. – 82 с.
 32. *Кротенко Н.М., Короткова Е.И., Бойко А.С., Епимахова Е.В., Плотников Е.В., Аболонин А.Ф., Кротенко Н.В., Анкудинова И.Э., Иванова С.А., Невидимова Т.И., Медведев М.А., Афтанас Л.И., Бохан Н.А.* Метаболические нарушения при алкогольном абстинентном синдроме и возможности их коррекции. // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – №10-6. – С. 1127–1131.
 33. *Лебедев А.А., Ганапольский В.П., Павленко В.П., Стценко В.П., Лавров Н.В., Воейков И.М., Марков С.В., Шабанов П.Д.* Сопоставление центральных эффектов кортексина и церебролизина при их введении в желудочки мозга и системно (внутрибрюшинно). // *Психофармакология и биологическая наркология*. – 2006. – Т. 6. – Вып 3. – С. 1275–1283.
 34. *Мартусевич А.К., Карузин К.А.* Оксидативный стресс и его роль в формировании дезадаптации и патологии. // *Биорадикалы и антиоксиданты*. – 2015. – Т. 2. – №2. – С. 5–18.
 35. *Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А.* Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. – М.: Слово, 2006. – 556 с.
 36. *Муравлева Л.Е., Молотов-Лучанский В.Б., Ключев Д.А., Бакенова Р.А., Култанов Б.Ж., Танкибаева Н.А., Койков В.В., Омарова Г.А.* Окислительная модификация белков: проблемы и перспективы исследования // *Фундаментальные исследования*. – 2010. – №1. – С. 74–78.

37. *Невидимова Т.И., Ветлугина Т.П., Батухтина Е.И., Савочкина Д.Н., Найденова Н.Н., Никитина В.Б., Лобачева О.А., Менявцева Т.А., Иванова С.А., Бохан Н.А.* Особенности продукции цитокинов при болезнях зависимости. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – №1(1). – С. 49–51.
38. *Невидимова Т.И., Прокопьева В.Д., Найденова Н.Н., Тюлина О.В., Бохан Н.А.* Влияние карнозина на иммунокомпетентные клетки больных алкоголизмом. // Бюлл. эксп. биол. мед. – 2004. – Т. 138. – №9. – С. 289–293.
39. *Оболенский С.В.* Реамберин – новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний. – СПб.: МАПО, 2001. – 19 с.
40. *Палаткина Л.О., Корнеева О.Н., Драпкина О.М.* Окислительный стресс – роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности, возможности коррекции. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т. 11. – №6. – С. 91–94.
41. *Панченко Л.Ф., Пирожков С.В., Наумова Т.А., Теребилина Н.Н., Баронец В.Ю., Федоров И.Г., Толоян Г.Г.* Изменение профиля воспалительных и противовоспалительных цитокинов при развитии алкогольной болезни печени. // Наркология. – 2010. – Т. 9. – №4(100). – С. 86–77.
42. Пат. РФ №2618394. Средство для защиты биомолекул плазмы крови от воздействия этанола [Текст] / Е.В. Плотников, В.Д. Прокопьева, Е.Г. Ярыгина, Н.А. Бохан; опубл. 03.05.2017. Бюл. №13.
43. Пат. РФ №2304970 С2. Способ лечения постабстинентных состояний при алкоголизме [Текст] / Т.П. Ветлугина, Н.А. Бохан, Г.П. Ляшенко, А.И. Мандель, В.Я. Семке; опубл. 27.08.2007. Бюл. №24.
44. Пат. РФ №2444358. Антиоксидантная и иммуностимулирующая композиция [Текст] / Е.В. Плотников, Е.И. Короткова; опубл. 10.03.2012. Бюл. №7.
45. *Патышева Е.В., Прокопьева В.Д., Бохан Н.А.* Влияние микроволновой резонансной терапии на белки и липиды эритроцитов и плазмы крови больных алкоголизмом. // Бюлл. эксп. биол. мед. – 2009. – Т. 148. – №7. – С. 46–48.
46. *Прокопьева В.Д., Бохан Н.А., Патышева Е.В., Ярыгина Е.Г., Сафиуллина В.В., Молькина Л.Г., Ляшенко Г.П.* Оценка выраженности окислительного стресса у больных алкоголизмом и его коррекция с помощью Севитина. // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2007. – №2 (45). – С. 37–40.
47. *Прокопьева В.Д., Патышева Е.В., Бохан Н.А.* Влияние микроволновой резонансной терапии на структурно-функциональные характери-

- ки эритроцитов больных алкоголизмом. // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – №7 (3). – С. 554–557.
48. *Прокопьева В.Д., Петрова И.В., Ситожевский А.В., Кремено С.В., Корюкин В.И., Баскаков М.Б., Бохан Н.А., Новицкий В.В.* Исследование роли липидного матрикса и белков мембранного каркаса в регуляции Ca²⁺-активируемых K⁺-каналов эритроцитов у больных алкоголизмом и сахарным диабетом II типа. // *Бюл. эксп. биол. мед.* – 2002. – №10. – С. 401–404.
 49. *Прокопьева В.Д., Тюлина О.В., Пытина Л.П., Бохан Н.А.* Нарушение морфологии эритроцитов и окислительная модификация белков тений эритроцитов и плазмы крови при алкоголизме. // *Вопросы биол. мед. и фарм. химии*. – 2005. – №2. – С. 13–17.
 50. *Прокопьева В.Д., Ярыгина Е.Г., Кротенко Н.М., Бойко А.С., Бохан Н.А., Иванова С.А.* Показатели антиоксидантной системы и дофамин плазмы крови в динамике микроволновой резонансной терапии у больных алкоголизмом. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2017. – №9. – С. 67–70.
 51. *Прокопьева В.Д., Ярыгина Е.Г., Мандель А.И.* Динамика окислительной модификации белков и липидов плазмы крови у больных алкоголизмом в процессе терапии. // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. – 2017. – №3(86). – С. 11–15. – doi: 10.26617/1810-3111-2017-3(96)-11-15.
 52. *Пронин А.В., Гоголева И.В., Торшин И.Ю., Громова О.А.* Нейротрофические эффекты лития, актуальные для снижения ишемических и нейродегенеративных поражений мозга. // *Молодой ученый*. – 2016. – №2. – С. 365–377.
 53. *Сергеев О.В., Ливанов Г.А., Батоцыренов В.П.* Применение реамберина в интенсивной терапии тяжелых форм острых отравлений алкоголем : пособие для врачей. – СПб., 2004. – 32 с.
 54. *Скоромец Т.А.* Применение кортексина в остром периоде черепно-мозговой травмы. // *Тезисы докладов XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство»*. – М., 2004. – С. 342.
 55. *Скорыходов А.П., Белинская В.В.* Кортексин в консервативном лечении геморрагического инсульта. // *Цереброваскулярная патология и инсульт : тезисы докладов I Российского конгресса*. – М., 2003. – С. 182.
 56. *Скулачев В.П.* Кислород в живой клетке: добро и зло. // *Соросовский образовательный журнал*. – 1996. – №3 – С. 2–10.
 57. *Стояк В.А., Жернова Е.В., Бохан Н.А., Иванова С.А.* Кортизол, дегидроэпиандростерон сульфат и их соотношение у больных алкоголиз-

- мом. // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2010. – №4 (61). – С. 88–90.
58. *Страшок О.А.* Процессы свободнорадикального окисления и формирование неспецифических адаптационных реакций при алкогольном абстинентном синдроме. // Медицинская психология. – 2014. – №1. – С. 103–107.
59. *Фильченков А.А., Стойка Р.С.* Апоптоз и рак. – Киев: изд-во Национальной Академии наук Украины, 1999. – 102 с.
60. *Ярыгина Е.Г., Прокопьева В.Д.* Защита белков и липидов плазмы крови от повреждения, индуцированного этанолом и ацетальдегидом. // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2015. – №3. – С. 5–8.
61. *Ярыгина Е.Г., Прокопьева В.Д., Аржаник М.Б., Молькина Л.Г., Бохан Н.А.* Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности применения севитина у больных алкоголизмом на этапе формирования ремиссии. // Сиб. мед. журн. – 2010. – Т. 25. – №4. – Вып. 1. – С. 84–88.
62. *Afshar M., Richards S., Mann D., Cross A., Smith G.B., Netzer G., Kovacs E., Hasday J.* Acute immunomodulatory effects of binge alcohol ingestion. // *Alcohol*. – 2015. – Vol. 49(1). – P. 57–64. – doi: 10.1016/j.alcohol.2014.10.002.
63. *Agita A., Alsagoff M.T.* Inflammation, immunity, and hypertension. // *Acta Med Indones*. – 2017. – Vol. 49(2). – P. 158–165.
64. *Alfonso-Loeches S., Pascual-Lucas M., Blanco A.M., Sanchez-Vera I., Guerri C.* Pivotal role of TLR4 receptors in alcohol-induced neuroinflammation and brain damage. // *J Neurosci*. – 2010. – Vol. 30(24). – P. 8285–8295.
65. *Becker H.C.* Influence of stress associated with chronic alcohol exposure on drinking. // *Neuropharmacology*. – 2017. – Vol. 122. – P. 115–126. – doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.04.028.
66. *Blaine S.K., Sinha R.* Alcohol, stress, and glucocorticoids: From risk to dependence and relapse in alcohol use disorders // *Neuropharmacology*. – 2017. – Vol. 122. – P. 136–147. – doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.01.037.
67. *Ceni E., Mello T., Galli A.* Pathogenesis of alcoholic liver disease: Role of oxidative metabolism. // *World J Gastroenterol*. – 2014. – Vol. 20(47). – P. 17756–17772. – doi: 10.3748/wjg.v20.i47.17756.
68. *Chen Z., Wen L., Martin M., Hsu C.Y., Fang L., Lin F.M., Lin T.Y., Geary M.J., Geary G.G., Zhao Y., Johnson D.A., Chen J.W., Lin S.J., Chien S., Huang H.D., Miller Y.I., Huang P.H., Shyy J.Y.* Oxidative stress activates endothelial innate immunity via sterol regulatory element binding protein 2 (SREBP2) transactivation of microRNA-92a // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131(9). – P. 805–814. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013675.

69. *Colucci R., Dragoni F., Moretti S.* Oxidative stress and immune system in vitiligo and thyroid diseases. // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2015. – 7 p. – Article ID 631927. – doi: 10.1155/2015/631927.
70. *Crews F.T., Sarkar D.K., Qin L., Zou J., Boyadjieva N., Ryan P., Vetreno R.P.* Neuroimmune function and the consequences of alcohol exposure. // *Alcohol Res.* – 2015. – Vol. 37(2). – P. 331–351.
71. *Fraga C.G., Shigenaga M.K., Park J.W., Degan P., Ames B.* Oxidative damage to DNA during aging: 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in rat organ DNA and urine. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1990. – N87. – P. 4533–4537.
72. *Halliwell B., Gutteridge J.M.C.* Free radicals in biology and medicine (3rd ed.). – Oxford: Oxford University Press, 1999.
73. *Heaton M.D., Paiva M., Mayer J., Miller R.* Ethanol-mediated generation of reactive oxygen species in developing rat cerebellum. // *Neurosci. Lett.* – 2002. – Vol. 334. – P. 83–86.
74. *Higuchi H., Kurose I., Kato S., Miura S., Ishii H.* Ethanol-induced apoptosis and oxidative stress in hepatocytes. // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1996. – Vol. 20. – P. 340–346.
75. *Huang M.C., Chen C.H., Peng F.C., Tang S.H., Chen C.C.* Alterations in oxidative stress status during early alcohol withdrawal in alcoholic patients. // *J. Formos Med. Assoc.* – 2009. – Vol. 108(7). – P. 560–569.
76. *Jain K.K.* Personalized Medicine. – Decision Resources Inc. Waltham, MA, USA, 1998.
77. *Jain K.K.* Personalized Medicine // *Current Opinion in Molecular Therapeutics.* – Basel : Current Drugs. – 2002. – Vol. 4 (6). – P. 548–558.
78. *Janssen-Heininger Y.M., Mossman B.T., Heintz N.H., Forman H.J., Kalyanaraman B., Finkel T., Stamler J.S., Rhee S.G., van der Vliet A.* Redox-based regulation of signal transduction: principles, pitfalls, and promises. // *Free Radic. Biol. Med.* – 2008. – N45(1). – P. 1–17.
79. *Li J. Cheng J.* Apolipoprotein E4 exacerbates ethanol-induced neurotoxicity through augmentation of oxidative stress and apoptosis in N2a-APP cells. // *Neuroscience Letters.* – 2017. – Vol. 665. – P. 1–6.
80. *Malhi G. S., Outhred T.* Therapeutic Mechanisms of Lithium in Bipolar Disorder: Recent Advances and Current Understanding // *CNS Drugs.* – 2016. – doi: 10.1007/s40263-016-0380-1.
81. *Manzardo A.M., Poje A.B., Penick E.C., Butler M.G.* Multiplex Immunoassay of Plasma Cytokine Levels in Men with Alcoholism and the Relationship to Psychiatric Assessments. // *IntJMolSci.* – 2016. – Vol. 17(4). – P. 472. – doi: 10.3390/ijms17040472.
82. *Maturu P., Vaddi D.R., Pannuru P., Nallanchakravarthula V.* Modification of erythrocyte membrane proteins, enzymes and transport mechanisms in

- chronic alcoholics: an in vivo and in vitro study. // *Alcohol Alcohol.* – 2013. – Vol. 48(6). – P. 679–686. – doi: 10.1093/alcalc/agt071.
83. *Nagata J.* Apoptotic DNA fragmentation // *Exp. CelleRes.* – 2000. –Vol. 256. – P. 12–18.
84. *Palmisano M., Pandey S.C.* Epigenetic mechanisms of alcoholism and stress-related disorders. // *Alcohol.* – 2017. – Vol. 60. – P. 7–18. – doi: 10.1016/j.alcohol.2017.01.001.
85. *Parthasarathy R., Kattimani S., Sridhar M.G.* Oxidative stress during alcohol withdrawal and its relationship with withdrawal severity. // *Indian J. Psychol. Med.* – 2015. – Vol. 37(2). – P. 175–180.
86. *Plotnikov E., Voronova O., Linert W., Martemianov D., Korotkova E., Dorozhko E., Astashkina A., Martemianova I., Ivanova S., Bokhan N.* Antioxidant and Immunotropic Properties of some Lithium Salts. // *J. App. Pharm. Sci.* – 2016. – Vol. 6(1). – P. 86–89.
87. *Prokopieva V.D., Bohan N.A.* Disturbances of structure and functions of alcoholics' erythrocytes. // Abstracts of 7 World Congress of Biol. Psychiatry. Berlin, Germany. // *The World Journal of Biological Psychiatry.* – 2001. – Vol. 2. – P. 276.
88. *Prokopieva V.D., Yarygina E.G., Bokhan N. A., Ivanova S.A.* Use of Carnosine for Oxidative Stress Reduction in Different Pathologies // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* – 2016. – Article ID 2939087. – 8 p. – doi: 10.1155/2016/2939087.
89. *Ramachandran V., Watts L.T., Maffi S.K. Chen J., Schenker S., Henderson G.* Ethanol-induced oxidative stress precedes mitochondrially mediated apoptotic death of cultured fetal cortical neurons. // *J. Neurosci. Res.* – 2003. – Vol. 74. – P. 577–588.
90. *Da Rosa D.D., Valvassori S.S., Steckert A.V., Ornell F., Ferreira C.L., Lopes-Borges J.* Effects of lithium and valproate on oxidative stress and behavioral changes induced by administration of m-AMPH. // *Psychiatry Res.* – 2012. – Vol. 198. – P. 521–526.
91. *Saberzadeh J., Omrani M., Takhsid M.A.* Protective effects of nimodipine and lithium against aluminum-induced cell death and oxidative stress in PC12 cells. // *Iran J. Basic. Med. Sci.* – 2016. – Vol. 19. – P. 1251–1257.
92. *Shushpanova T.V., Bokhan N.A., Lebedeva V.F. Mandel A.N., Novozheeva T.P., Solonsky A.V., Schastnyi E.D., Semke A.V., Kazennich T.V., Udut V.V., Arbit G.A., Filimonov V.D.* Treatment of alcoholic patients using anticonvulsant urea derivative influences the metabolism of neuro-active steroid hormones - the system of stress markers. // *J. Addict. Res. Ther.* – 2016. – Vol. 7(2). – P. 1–6.

93. *Stvolinsky S., Boldyrev A., Toropova K., Gordeeva M., Kazey V., Sato T., Meguro K.* Carnosine and its (S)-Trolox™ derivative protect animals against oxidative stress. // *Amino Acids.* – 2012. – Vol. 43 (1). – P. 165–170.
94. *Wong C.M., Marcocci L., Liu L., Suzuki Y.J.* Cell signaling by protein carbonylation and decarbonylation. // *Antioxidants Redox Signaling.* – 2010. – N12(3). – P. 393–404.
95. *Wu D, Zhai Q., Shi X.* Alcohol-induced oxidative stress and cell responses. // *Journal of Gastroenter. Hepatology.* – 2006. – N21. – P. S26–S29.
96. *Wu J., Zhu D., Zhang J., Li G., Liu Z., Sun J.* Lithium protects against methamphetamine-induced neurotoxicity in PC12 cells via Akt/GSK3b/mTOR pathway. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2015. – Vol. 465. – P. 368–373.
97. *Yan Y., Yang J., Chen G., Mou Y., Zhao Y., Pan L., Ma C., Liu X., Wu C.* Protection of resveratrol and its analogues against ethanol-induced oxidative DNA damage in human peripheral lymphocytes. // *Mutat. Res.* – 2011. – Vol. 721(2) – P. 171–177.
98. *Young W.* Review of Lithium Effects on Brain and Blood. // *Cell Transplantation.* – 2009. – Vol. 18. – P. 951–975.
99. *Zhang J., He Sh., Zhou W., Yuan B.* Ethanol induces oxidative stress and apoptosis in human umbilical vein endothelial cells. // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2016. – Vol. 9(2). – P. 4125–4130.

**OXIDATIVE STRESS AND ITS CORRECTION IN PATIENTS
WITH ALCOHOL DEPENDENCE: RESULTS FROM RESEARCH
AT THE MENTAL HEALTH RESEARCH INSTITUTE
OF THE TOMSK NATIONAL RESEARCH MEDICAL CENTER**

Bohan N.A., Prokopieva V.D., Ivanova S.A., Vetlugina T.P., Epimakhova E.V.,
Plotnikov E.V., Yarygina E.G., Boiko A.S.

Mental Health Research Institute,
Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
4, Aleutskaya st., Tomsk, 634014, Russia

An overview of the main results from long-term complex studies of oxidative stress in alcohol dependence at the Mental Health Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center is presented. Using clinical, immunological, biochemical, and morphological methods, various aspects in manifestation of oxidative stress in patients with alcohol dependence at different stages of the disease have been studied: in withdrawal, post-withdrawal state, and at the stage of remission occurrence. The results obtained indicate the formation of oxidative stress in the majority of patients admitted to the hospital in the state of withdrawal. Data on a partial decrease in severity of oxidative stress after

conventional anti-alcohol therapy are given. Probable molecular mechanisms involved in the development of oxidative stress in the body under chronic ethanol use were revealed. The data supplementing and developing existing concepts on the role of oxidative stress in the pathogenesis of alcohol dependence are presented. Association of oxidative stress with factors of the immune defense and apoptosis is analyzed. Therapeutic approaches to correction of oxidative stress and immune dysfunctions in alcoholic patients with the use of antioxidants and anti-inflammatory, immune-correcting medication are proposed. Information is given on the prospects of using novel antioxidants, created on the basis of organic lithium salts. Efficacy of EHF-therapy to reduce the severity of oxidative stress is shown. Arguments are presented in favor of the development of personalized antioxidant therapy for patients with alcohol dependence.

Keywords: *alcohol dependence, oxidative stress, markers of oxidative stress, immunity, cytokines, apoptosis, correction of oxidative stress, antioxidants, EHF-therapy.*