

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616-092.6:616.89-008.441.13:577.175.534:577.175.624

Для цитирования: 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 (96): 5—10. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2017-3\(96\)-5-10](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2017-3(96)-5-10)

Уровень кортизола и тестостерона у больных алкоголизмом при синдроме отмены

Ветлугина Т.П., Никитина В.Б., Лобачева О.А., Мандель А.И., Ляшенко Г.П., Рощина О.В.

Научно-исследовательский институт психического здоровья

Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

Россия, 634014, Томск, ул. Алеутская, 4

РЕЗЮМЕ

Чрезмерное потребление алкоголя является мощным стрессором, стимулирующим гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось и синтез глюкокортикоидов. Реакция организма на отмену этанола также является реакцией на стресс. Алкоголь и гормоны стресса вызывают устойчивые нейроадаптивные изменения, которые могут способствовать прогрессивному течению алкогольной зависимости и рецидиву заболевания.

Цель исследования: изучение уровня кортизола и тестостерона у больных алкоголизмом в динамике терапии синдрома отмены. **Материалы и методы.** Материалом исследования являлась сыворотка крови 39 больных алкоголизмом мужчин (синдром отмены F10.3; средний возраст $46,6 \pm 10,0$ года; длительность заболевания $10,6 \pm 9,2$ года). Контрольную группу при биологических исследованиях составили 20 практически здоровых мужчин. Концентрацию кортизола и тестостерона в сыворотке крови определяли методом ИФА в динамике терапии синдрома отмены: 1-я точка на 3–4-й день поступления пациента в стационар после проведения курса дезинтоксикационной терапии, 2-я точка – на 12–14-й день терапии. **Результаты.** У больных алкоголизмом установлено повышение по сравнению с контролем концентрации кортизола в сыворотке крови на всех исследуемых этапах синдрома отмены, концентрации тестостерона – в 1-й точке. У пациентов катаболические процессы метаболизма преобладали над анаболическими, и коэффициент отношения концентрации кортизола к тестостерону (К/Т) к концу срока наблюдения в 2 раза превышал соответствующий показатель в группе здоровых мужчин. **Заключение.** Полученные данные о динамике стрессреализующих гормонов в процессе двухнедельного периода интенсивной терапии свидетельствуют о неустойчивости достигнутого терапевтического эффекта и высоком риске рецидива заболевания. Концентрация кортизола, коэффициент К/Т могут быть использованы в качестве маркеров оценки эффективности терапии больных алкоголизмом.

Ключевые слова: алкоголизм, синдром отмены, кортизол, тестостерон.

ВВЕДЕНИЕ. Изучение закономерностей формирования и течения алкогольной зависимости является актуальной проблемой в связи с неуклонным ростом распространенности этой патологии, тяжестью её последствий, нестабильностью ремиссий, достигнутых в ходе интенсивной терапии [4]. Основные исследования патогенеза алкоголизма направлены на изучение функций нейромедиаторных систем мозга, нейроиммунных механизмов [1, 3, 6, 7, 22]. В последние годы растет количество данных, свидетельствующих о том, что длительное чрезмерное потребление алкоголя является мощным стрессором, стимулирующим гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось и синтез глюкокортикоидов, вызывая стойкую дисрегуляцию систем вознаграждения мозга [10, 24]. По данным ряда авторов, связанные с алкоголем изменения функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы являются факторами риска формирования и хронического течения алкогольной зависимости [11, 23]. Важную роль в обеспечении адаптации организма в ответ на воздействие неблагоприятных факторов, помимо регуляции репродуктивной функции, играет

также гипоталамо-гипофизарно-гонадная система; показано ингибирующее влияние тестостерона на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось при остром стрессе [8, 13].

Цель исследования – изучение уровня кортизола и тестостерона у больных алкоголизмом в динамике терапии синдрома отмены.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования являлась сыворотка крови, взятой из локтевой вены утром натощак у 39 мужчин (средний возраст составлял $46,6 \pm 10,0$ года), страдающих психическими и поведенческими расстройствами в результате употребления алкоголя (синдром отмены F10.3; средняя длительность заболевания составляла $10,6 \pm 9,2$ года).

Критериями включения больных в группу обследования: верифицированный диагноз алкоголизма, добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: наличие эндогенных заболеваний, эпилепсии, декомпенсированных форм психопатий; наличие заболеваний, передающихся половым путем (ВИЧ-инфекции, сифилиса), отказ больного от участия в исследовании.

Контрольную группу при биологических исследованиях составили 20 здоровых мужчин, соответствующих по возрасту группе пациентов.

Концентрацию кортизола и тестостерона в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов Кортизол-ИФА-БЕСТ и Тестостерон-ИФА-БЕСТ (ЗАО «Вектор-Бест», п. Кольцово, Россия). Лабораторные исследования у пациентов были проведены на этапе синдрома отмены алкоголя в динамике терапии синдрома отмены: 1-я точка – на 3–4-й день поступления пациента в стационар после проведения курса дезинтоксикационной терапии, 2-я точка – на 12–14-й день терапии.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета программ STATISTICA для Windows, версия 12.0. Описательная статистика представлена в виде (M_e , L_Q-U_Q), где M_e – медиана, L_Q-U_Q – интерквартильный размах. Статистическая значимость различий между группами оценивалась с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Различия считали достоверными при значениях p меньше 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты получали в стационаре стандартную терапию [5] с присоединением на первом этапе дезинтоксикационной терапии, направленной на удаление из организма токсических веществ, оказывающих негативные эффекты на сердечно-сосудистую, гепаторенальную, центральную и периферическую нервную системы. Следующим этапом реабилитации является дифференцированное назначение по принципу «минимальной достаточности» основных групп лекарственных препаратов с целью коррекции аффективных, диссомнических, нейровегетативных расстройств и редукции симптомов проявления зависимости от алкоголя в острый период синдрома отмены (обсессивное и компульсивное влечение к психоактивному веществу, комплекс соматовегетативных и психопатологических расстройств). Продолжительность этого этапа варьирует от 7 до 14 дней. На данном этапе у пациентов отмечается уменьшение степени тяжести симптомов абстиненции, исчезновение вегетативно-соматической, алгической симптоматики, субъективно удовлетворительное самочувствие, но при этом сохраняются остаточные симптомы психопатологических и диссомнических расстройств, свойственных постабстинентному периоду.

Исследование, проведенное на 3–4-й день поступления пациентов в стационар, в 1-й точке (рис. 1) выявило у них значимое повышение по сравнению с контрольной группой концентрации глюкокортикоидного гормона кортизола в сыворотке крови (943,0 (732,7–1207,3); 465,8 (365,1–504,0) нмоль/л соответственно, $p=0,000001$).

Через 2 недели лечения, направленного на коррекцию постабстинентного состояния, во 2-й точке обследования (рис. 2) отмечено еще большее повышение концентрации кортизола в сыворотке крови

больных алкоголизмом по сравнению с контрольной группой (1117,6 (972,5–1231,7); 465,8 (365,1–504,0) нмоль/л соответственно, $p=0,000000$).

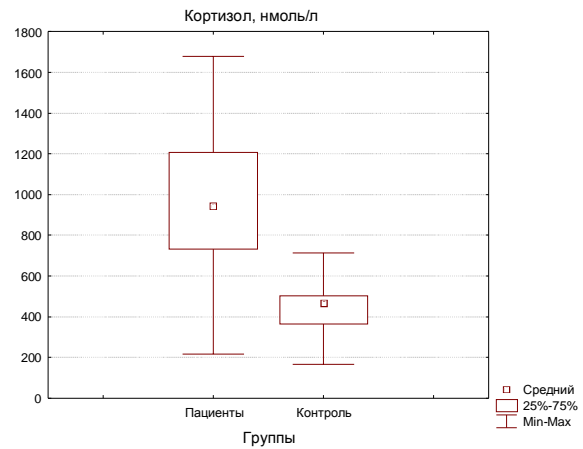


Рис. 1. Концентрация кортизола (нмоль/л) в сыворотке крови больных алкоголизмом в первой точке обследования

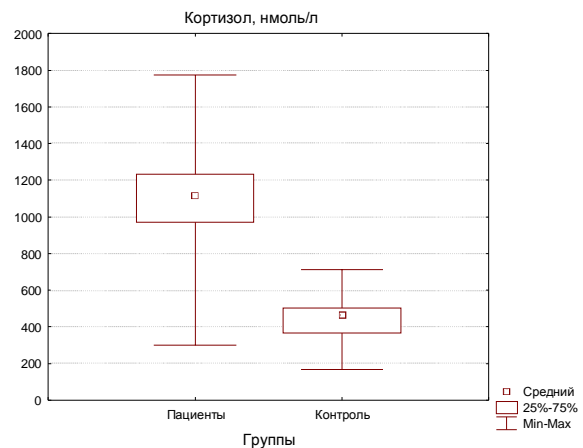


Рис. 2. Концентрация кортизола (нмоль/л) в сыворотке крови больных алкоголизмом во второй точке обследования

Таблица 1

Концентрация тестостерона (нмоль/л) в сыворотке крови обследованных лиц				
Показатель	Контроль (n=20)	Пациенты		p ₂
		1-я точка (n=39)	2-я точка (n=33)	
Тестостерон, нмоль/л	17,1 (12,8-20,4)	22,1 (18,0-30,5) p ₁ =0,005289	20,1 (13,6-26,3) p ₁ =0,163231	0,160374

Примечание. p₁ – Достоверность различий между пациентами и контрольной группой; p₂ – достоверность различий между 1-й и 2-й точками обследования.

Как показано в таблице 1, при исследовании тестостерона установлено повышение его концентрации в сыворотке крови больных алкоголизмом на первом этапе абстинентного синдрома (1-я точка) и снижение до уровня контроля в динамике терапии постабстинентного состояния (2-я точка).

Анализ отношения кортизола к тестостерону выявил значительное по отношению к контролю преобладание катаболических процессов метаболизма над анаболическими процессами у больных алкоголизмом при абстинентном синдроме как в 1-й точке исследования, так и во 2-й точке (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

Отношение кортизола к тестостерону у больных алкоголизмом				
Показатель	Me(L _Q -U _Q)			p ₂
	Контроль (n=20)	Пациенты		
		1-я точка (n=39)	2-я точка (n=33)	
К/Т	24,0 (15,1-34,8)	36,9 (20,1-58,6) p ₁ =0,034017	48,7 (36,4-88,4) p ₁ =0,000035	0,014682

Примечание. p₁ – Достоверность различий между пациентами и контрольной группой; p₂ – достоверность различий между 1-й и 2-й точками обследования; К/Т – отношение кортизола к тестостерону

Наши исследования у больных с алкогольной зависимостью были проведены в период синдрома отмены, и сама реакция организма на отмену этанола и других психоактивных веществ считается реакцией на стресс, которая модулирует поведенческую, нервную, иммунную и эндокринную активность [15, 18]. Двухнедельная терапия пациентов не приводила к нормализации глюкокортикоидного гормона, напротив, уровень кортизола только нарастал. В ряде исследований показано, что синтез глюкокортикоидов индуцирует устойчивые изменения в нейроэндокринной стресс-системе при переходе от частого употребления алкоголя к алкогольной зависимости; алкоголь и гормоны стресса вызывают нейроадаптивные изменения в префронтальной коре, которые могут способствовать прогрессивному течению алкогольной зависимости и рецидиву заболевания [21, 16]. Высокие концентрации кортизола были выявлены также при остром алкогольном психозе [2].

Концентрация тестостерона в сыворотке крови больных алкоголизмом в 1-й точке исследования превышала уровень контроля, снижаясь в динамике терапии постабстинентного состояния до контрольных значений, и это снижение происходит на фоне нарастания уровня кортизола. Известно, что гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось эндокринной регуляции оказывает непосредственное влияние на гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему, вступая с ней в реципрокные отношения [25].

В литературе активно обсуждаются половые различия в эпидемиологии, этиологии и патогенезе алкогольной зависимости [12, 14, 17, 26]. Считается, что мужской пол является решающим фактором риска возникновения данной патологии. Показано, что мужчины с высоким уровнем тестостерона чаще выпивают и у них чаще диагностируют алкогольную зависимость, чем у мужчин с низким уровнем тестостерона. В. Lenz и др. (2012) [20] в статье, посвященной обзору литературы по исследованиям половой гормональной активности при алкогольной зависимости, приходят к заключению о существова-

нии определенных гендерных различий в распространенности, физиологических и поведенческих последствиях употребления алкоголя, молекулярных путях формирования и течения алкогольной аддикции. Эффекты половых гормонов вызывают нейроадаптивные изменения, которые повышают чувствительность системы вознаграждения мозга к стимулирующему действию алкоголя. Более того, авторы полагают, что патологическое потребление алкоголя часто начинается в подростковом возрасте в период полового созревания, и комбинация воздействия внутренних (генетически обусловленных) и внешних (экологически обусловленных) вариаций половых гормонов внутриутробно и в период раннего развития повышают риск возникновения алкогольной зависимости в более позднем возрасте.

В нашем исследовании у больных алкоголизмом в динамике абстинентного синдрома установлено значительное преобладание катаболических процессов метаболизма над анаболическими процессами как в 1-й точке исследования, так и в ещё большей степени во 2-й точке. Коэффициент отношения кортизол/тестостерон (К/Т) в последнем случае превышал контрольные значения в 2 раза. Известно, что глюкокортикоидные гормоны, в частности кортизол, обладают мощным катаболическим действием, а тестостерон имеет анаболические эффекты, и отношение К/Т более точно отражает эндокринные нарушения при действии стресса и различных патологических состояниях [19]. Ранее при анализе ряда клинико-биохимических симптомокомплексов хронической алкогольной интоксикации (уровень общего белка, мочевины, АСТ, АЛТ, глюкозы, билирубина, количество эритроцитов, тромбоцитов и др.) было показано, что сохраняющийся в динамике катаболический вариант метаболизма является одним из показателей тяжести алкогольного абстинентного синдрома [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам исследования у больных алкоголизмом установлено повышение по сравнению с контрольной группой концентрации кортизола в сыворотке крови на всех исследуемых этапах синдрома отмены. Концентрация тестостерона превышала уровень контроля на первом этапе синдрома отмены и снижалась в процессе терапии постабстинентного состояния на фоне повышения уровня кортизола. У пациентов установлено значительное преобладание катаболических процессов метаболизма над анаболическими процессами, и коэффициент отношения концентрации кортизола к тестостерону в 1,5–2 раза превышал соответствующий показатель в группе здоровых мужчин. Полученные нами данные о динамике стрессреализующих гормонов в процессе двухнедельного периода интенсивной терапии свидетельствуют о дисрегуляции адаптивных систем организма, неустойчивости достигнутого терапевтического эффекта и высоком риске рецидива заболевания. Концентрация кортизола, тестостерона, соотношение этих гормонов могут быть использованы

в качестве маркеров оценки эффективности терапии больных алкоголизмом.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено в рамках темы НИР НИИ психического здоровья «Распространенность, клинико-патобиологические закономерности формирования и патоморфоза психических и поведенческих расстройств, вызванных употреблением психоактивных веществ в социально-организованных популяциях (профилактический, реабилитационный аспекты)». Номер госрегистрации ААА-А15-115123110064-5.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Работа соответствует этическим стандартам Хельсинкской декларации ВМА (протокол заседания этического комитета НИИ психического здоровья № 1 от 22.04.2011).

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохина И.П. Основные биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ. *Вопросы наркологии*. 2013; 6: 40—59.
2. Анохина И.П., Веретинская А.Г., Кузнецова М.Н., Векшина Н.Л. Дофамин, кортизол и адренкортикотропный гормон в крови и спинномозговой жидкости больных с алкогольным абстинентным синдромом и алкогольным делирием. *Вопросы наркологии*. 2014; 3: 73—81.
3. Бохан Н.А., Иванова С.А., Левчук Л.А. Серотониновая система в модуляции депрессивного и аддиктивного поведения. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2013: 102.
4. Бохан Н.А., Приленский Б.Ю., Асаинов Р.Р., Бухна А.Г. Особенности клинической картины и психологического статуса лиц, имеющих соматические осложнения от злоупотребления алкоголем в период длительной ремиссии. *Академический журнал Западной Сибири*. 2016; 12 (6): 32—35.
5. Дудко Т.Н. Современные модели реабилитации больных алкоголизмом. Глава 29. В книге: Алкоголизм. Иванец Н.Н., Винникова М.А. Руководство для врачей / под ред. Н.Н. Иванца, М.А. Винниковой. М., 2011: 550—568.
6. Евсеев В.А., Давыдова Т.В., Ветрилэ Л.А., Грекова Н.А., Фомина В.Г. Общность нейроиммунологических механизмов наркомании, алкоголизма, эпилепсии, неврогенных болевых синдромов. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2006; 7: 38—43.
7. Иванова С.А., Ветлугина Т.П., Бохан Н.А., Эпштейн О.И. Иммунобиология аддиктивных расстройств: механизмы психонейроиммуномодуляции. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2002; 1: 50—57.
8. Кубасов Р.В., Барачевский Ю.Е., Лупачев В.В. Функциональные изменения гипофизарно-гонадного и тиреоидного эндокринных звеньев в ответ на стрессовые факторы. *Фундаментальные исследования*. 2014; 10-5: 1010—1014.
9. Рослый И.М., Абрамов С.В., Агаронов В.Р., Рожкова Е.С., Шуляк Ю.А. Биохимия и алкоголизм (IV): типовые клинико-биохимические синдромы при хронической алкогольной интоксикации. *Вопросы наркологии*. 2004; 5: 46—56.
10. Becker H.C. Influence of stress associated with chronic alcohol exposure on drinking. *Neuropharmacology*. 2017; 122: 115—126. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.04.028.
11. Blaine S.K., Sinha R. Alcohol, stress, and glucocorticoids: From risk to dependence and relapse in alcohol use disorders. *Neuropharmacology*. 2017; 122: 136—147. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.01.037.
12. Ceylan-Isik A.F., McBride S.M., Ren J. Sex difference in alcoholism: who is at a greater risk for development of alcoholic complication? *Life Sci*. 2010; 87 (5-6): 133—138. doi: 10.1016/j.lfs.2010.06.002.
13. Gray M., Bingham B., Viau V. A comparison of two repeated restraint stress paradigms on hypothalamic-pituitary-adrenal axis habituation, gonadal status and central neuropeptide expression in adult male rats. *J. Neuroendocrinol*. 2010; 22(2): 92—101. doi: 10.1111/j.1365-2826.2009.01941.x.
14. Heberlein A., Lenz B., Opfermann B. [et al.] Association of testosterone and BDNF serum levels with craving during alcohol withdrawal. *Alcohol*. 2016; 54: 67—72. doi: 10.1016/j.alcohol.2016.06.004.
15. Houshyar H.B. Differential responsivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to glucocorticoid negative-feedback and corticotropin releasing hormone in rats undergoing morphine withdrawal: possible mechanisms involved in facilitated and attenuated stress responses. *J. Neuroendocrinol*. 2001; 13: 875—886.
16. Jung M.E. Alcohol Withdrawal and Cerebellar Mitochondria. *Cerebellum*. 2015; 14 (4): 421—437. doi: 10.1007/s12311-014-0598-8.
17. King A.C., Errico A.L., Parsons O.A. Eysenck's personality dimensions and sex steroids in male abstinent alcoholics and nonalcoholics: an exploratory study. *Biol. Psychol*. 1995; 39 (2-3): 103—113. doi: 10.1016/0301-0511(94)00966-2.
18. Knapp D.J., Harper K.M., Whitman B.A. [et al.] Stress and Withdrawal from Chronic Ethanol Induce Selective Changes in Neuroimmune mRNAs in Differing Brain Sites. *Brain Sci*. 2016; 6 (3): E25. doi: 10.3390/brainsci6030025.
19. Lee J.M., Colangelo L.A., Schwartz J.E. [et al.] Associations of cortisol/testosterone and cortisol/sex hormone-binding globulin ratios with atherosclerosis in middle-age women. *Atherosclerosis*. 2016; 248: 203—209. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.028.
20. Lenz B., Müller C.P., Stoessel C. [et al.] Sex hormone activity in alcohol addiction: integrating organizational and activation effects. *Prog. Neurobiol*. 2012; 96 (1): 136—163. doi: 10.1016/j.pneurobio.2011.11.001.
21. Lu Y.L., Richardson H.N. Alcohol, stress hormones, and the prefrontal cortex: a proposed pathway to the dark side of addiction. *Neuroscience*. 2014; 277: 139—151. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.06.053.
22. Mayfield J., Ferguson L., Harris R.A. Neuroimmune signaling: a key component of alcohol abuse. *Curr. Opin. Neurobiol*. 2013; 4: 513—520.
23. Mons N., Beracochea D. Behavioral Neuroadaptation to Alcohol: From Glucocorticoids to Histone Acetylation. *Front. Psychiatry*. 2016; 7: 165. doi: 10.3389/fpsy.2016.00165
24. Shushpanova T.V., Bokhan N.A., Lebedeva V.F. [et al.] Treatment of alcoholic patients using anticonvulsant urea derivative influences the metabolism of neuro-active steroid hormones – the system of stress markers. *Journal of Addiction Research & Therapy*. 2016; 7 (2): 1—6.
25. Smith G.D., Ben-Shlomo Y., Beswick A. [et al.] Cortisol, testosterone, and coronary heart disease: prospective evidence from the Caerphilly study. *Circulation*. 2005; 112: 332—340.
26. Sperling W., Biermann T., Bleich S. [et al.] Non-right-handedness and free serum testosterone levels in detoxified patients with alcohol dependence. *Alcohol*. 2010; 45 (3): 237—240. doi: 10.1093/alcalc/agg014.

Поступила в редакцию 20.04.2017

Утверждена к печати 26.06.2017

Ветлугина Тамара Парфеновна, д.б.н., проф., в.н.с. лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии.

Никитина Валентина Борисовна, д.м.н., зав. лабораторией клинической психонейроиммунологии и нейробиологии.

Лобачева Ольга Анатольевна, д.м.н., в.н.с. лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии.

Мандель Анна Исаевна, д.м.н., проф., в.н.с. отделения аддиктивных состояний.

Ляшенко Галина Пантелеевна, к.м.н., зав. четвертого клинического наркологического отделения.

Рошина Ольга Вячеславовна, м.н.с. отделения аддиктивных состояний.

✉ Ветлугина Тамара Парфеновна, vetlug@mail.tomsknet.ru

УДК 616-092.6:616.89-008.441.13:577.175.534:577.175.624

For citation: Vetlugina T.P., Nikitina V.B., Lobacheva O.A., Mandel A.I., Lyashenko G.P., Roshchina O.V. Cortisol and testosterone levels in alcoholic patients in withdrawal syndrome. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2017; 3 (96): 5—10. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2017-3\(96\)-5-10](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2017-3(96)-5-10)

Cortisol and testosterone levels in alcoholic patients in withdrawal syndrome

Vetlugina T.P., Nikitina V.B., Lobacheva O.A., Mandel A.I., Lyashenko G.P., Roshchina O.V.

*Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
Aleutskaya Street 4, 634014, Tomsk, Russian Federation*

ABSTRACT

Overconsumption of alcohol is a strong stressor which stimulates hypothalamo-pituitary-adrenal axis and synthesis of glucocorticoids. Response of the organism to ethanol withdrawal is also the response to stress. Alcohol and stress hormones cause persistent neuroadaptive alterations which are capable to promote progressive course of alcohol dependence and relapse of the disease.

Objective of study: to study cortisol and testosterone levels in alcoholic patients in the dynamics of the withdrawal syndrome therapy. **Materials and Methods.** The material of study was blood serum of 39 male alcoholic patients (withdrawal syndrome F10.3; mean age 46.6 ± 10.0 года; duration of disease 10.6 ± 9.2 years). Control group during biological investigations included 20 practically healthy men. Cortisol and testosterone concentrations in blood serum were measured with use of method of immunoenzyme analysis in the dynamics of withdrawal syndrome therapy: point 1 by days 3–4 of admission of the patient in the hospital after course of detoxification therapy, point 2 by days 12–14 of the therapy. **Results.** Alcoholic patients had increase in cortisol concentration in blood serum in comparison with control at all investigated stages of withdrawal syndrome, testosterone concentration in point 1. Catabolic processes of metabolism in patients predominated over anabolic and coefficient of correlation of cortisol concentration to testosterone concentration (C/T) to the end of term of observation exceeded twice the respective indicator in the group of healthy men. **Conclusion.** Our findings about dynamics stress-releasing hormones in the process of two-week period of intensive therapy are the evidence of instable achieved therapeutic effect and high risk of the relapse of the disease. Cortisol concentration, C/T coefficient can be used as markers of assessment of efficiency of therapy of alcoholic patients.

Keywords: alcoholism, withdrawal syndrome, cortisol, testosterone.

REFERENCES

- Anokhina I.P. Osnovnye biologicheskie mekhanizmy zavisimosti ot psikhoaktivnykh veshchestv [Main biological mechanisms of psychoactive substance addiction]. *Voprosy narkologii – Journal of Addiction Problems*. 2013; 6: 40—59 (in Russian).
- Anokhina I.P., Veretinskaya A.G., Kuznetsova M.N., Vekshina N.L. Dofamin, kortizol i adrenokortikotropnyy gormon v krovi i spinnomozgovoy zhidkosti bol'nykh s alkohol'nym abstinentsym sindromom i alkohol'nym delirium [Dopamine, cortisol and adrenocorticotropic hormone in blood and cerebrospinal fluid of patients with alcohol withdrawal syndrome and delirium tremens]. *Voprosy narkologii – Journal of Addiction Problems*. 2014; 3: 73—81 (in Russian).
- Bokhan N.A., Ivanova S.A., Levchuk L.A. Serotoninovaya sistema v modulyatsii depressivnogo i addiktivnogo povedeniya [Serotonin system in modulation of depressive and addictive behavior]. Tomsk: Publishing House of Tomsk University, 2013: 102 (in Russian).
- Bokhan N.A., Prilensky B.Yu., Asainov P.P., Bukhna A.G. Osobennost' klinicheskoy kartiny i psikhologicheskogo statusa lits, imeyushchikh somaticheskie oslozhneniya ot zlupotrebleniya alkogolya v period dlitel'noy remissii [The features of the clinical picture and psychological status of people who have medical complications of alcohol abuse during the long-term remission]. *Akademicheskii zhurnal Zapadnoy Sibiri – Academic Journal of West Siberia*. 2016; 12 (6): 32—35 (in Russian).
- Dudko T.N. Sovremennyye modeli reabilitatsii bol'nykh alkogolizmom [Modern models of rehabilitation of alcoholic patients]. In: *Alkogolizm [Alcoholism]*. Ivanets N.N., Vinnikov M.A., eds. Moscow, 2011: 550—568 (in Russian).
- Yevseyev V.A., Davydova T.V., Vetrile L.A., Grekova N.A., Fomina V.G. Obshchnost' neyroimmunologicheskikh mekhanizmov narkomanii, alkogolizma, epilepsii, nevrogenykh bolevykh sindromov [Common neuroimmunological features of drug addiction, alcoholism, epilepsy, and neurogenic pain syndromes]. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk – Bulletin of Russian Academy of Medical Sciences*. 2006; 7: 38—43 (in Russian).
- Ivanova S.A., Vetlugina T.P., Bokhan N.A., Epstein O.I. Immunobiologiya addiktivnykh rasstroystv: mekhanizmy psikhoneuroimmunomodulyatsii [Immunobiology of addictive disorders: mechanisms of psychoneuroimmunomodulation]. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii – Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2002; 1: 50—57 (in Russian).
- Kubasov R.V., Barachevsky Yu.E., Lupachev V.V. Funktsionalnye izmeneniya gipofizarno-gonadnogo i tireoidnogo jendokrinnykh zven'ev v otvet na stressovye faktory [Endocrine system functional changes in response to extreme environment factors]. *Fundamentalnye issledovaniya – Basic Research*. 2014; 10-5: 1010—1014 (in Russian).
- Rosly I.M., Abramov S.V., Agaronov V.R., Rozhkova E.S., Shulyak Yu.A. Biohimija i alkogolizm (IV): tipovye kliniko-biohimicheskie sindromy pri hronicheskoy alkogol'noj intoksikatsii [Biochemistry and alcoholism (IV): typical clinical-biochemical syndromes during chronic alcohol intoxication]. *Voprosy narkologii – Journal of Addiction Problems*. 2004; 5: 46—56 (in Russian).
- Becker H.C. Influence of stress associated with chronic alcohol exposure on drinking. *Neuropharmacology*. 2017; 122: 115—126. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.04.028.
- Blaine S.K., Sinha R. Alcohol, stress, and glucocorticoids: From risk to dependence and relapse in alcohol use disorders. *Neuropharmacology*. 2017; 122: 136—147. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.01.037.
- Ceylan-Isik A.F., McBride S.M., Ren J. Sex difference in alcoholism: who is at a greater risk for development of alcoholic complication? *Life Sci*. 2010; 87 (5-6): 133—138. doi: 10.1016/j.lfs.2010.06.002.
- Gray M., Bingham B., Viau V. A comparison of two repeated restraint stress paradigms on hypothalamic-pituitary-adrenal axis habituation, gonadal status and central neuropeptide expression in adult male rats. *J Neuroendocrinol*. 2010; 22(2): 92—101. doi: 10.1111/j.1365-2826.2009.01941.x.
- Heberlein A., Lenz B., Opfermann B. [et al] Association of testosterone and BDNF serum levels with craving during alcohol withdrawal. *Alcohol*. 2016; 54: 67—72. doi: 10.1016/j.alcohol.2016.06.004.
- Houshyar H.B. Differential responsivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to glucocorticoid negative-feedback and corticotropin releasing hormone in rats undergoing morphine withdrawal: possible mechanisms involved in facilitated and attenuated stress responses. *J Neuroendocrinol*. 2001; 13: 875—886.

16. Jung M.E. Alcohol Withdrawal and Cerebellar Mitochondria. *Cerebellum*. 2015; 14 (4): 421—437. doi: 10.1007/s12311-014-0598-8.
17. King A.C., Errico A.L., Parsons O.A. Eysenck's personality dimensions and sex steroids in male abstinent alcoholics and nonalcoholics: an exploratory study. *Biol. Psychol.* 1995; 39 (2-3): 103—113. doi: 10.1016/0301-0511(94)00966-2.
18. Knapp D.J., Harper K.M., Whitman B.A. [et al] Stress and Withdrawal from Chronic Ethanol Induce Selective Changes in Neuro-immune mRNAs in Differing Brain Sites. *Brain Sci.* 2016; 6 (3): E25. doi: 10.3390/brainsci6030025.
19. Lee J.M., Colangelo L.A., Schwartz J.E. [et al] Associations of cortisol/testosterone and cortisol/sex hormone-binding globulin ratios with atherosclerosis in middle-age women. *Atherosclerosis*. 2016; 248: 203—209. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.028.
20. Lenz B., Müller C.P., Stoessel C. [et al] Sex hormone activity in alcohol addiction: integrating organizational and activational effects. *Prog Neurobiol.* 2012; 96 (1): 136—163. doi: 10.1016/j.pneurobio.2011.11.001.
21. Lu Y.L., Richardson H.N. Alcohol, stress hormones, and the prefrontal cortex: a proposed pathway to the dark side of addiction. *Neuroscience*. 2014; 277: 139—151. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.06.053.
22. Mayfield J., Ferguson L., Harris R.A. Neuroimmune signaling: a key component of alcohol abuse. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2013; 4: 513—520.
23. Mons N., Beracochea D. Behavioral Neuroadaptation to Alcohol: From Glucocorticoids to Histone Acetylation. *Front Psychiatry*. 2016; 7: 165. doi: 10.3389/fpsy.2016.00165
24. Shushpanova T.V., Bokhan N.A., Lebedeva V.F. [et al] Treatment of alcoholic patients using anticonvulsant urea derivative influences the metabolism of neuro-active steroid hormones - the system of stress markers. *Journal of Addiction Research & Therapy*. 2016; 7 (2): 1—6.
25. Smith G.D., Ben-Shlomo Y., Beswick A. [et al] Cortisol, testosterone, and coronary heart disease: prospective evidence from the Caerphilly study. *Circulation*. 2005; 112: 332—340.
26. Sperling W., Biermann T., Bleich S. [et al] Non-right-handedness and free serum testosterone levels in detoxified patients with alcohol dependence. *Alcohol*. 2010; 45 (3): 237—240. doi: 10.1093/alcalc/agg014.

Received April 20.2017

Accepted June 26.2017

Vetlugina Tamara P., ScD, Prof., leading researcher of the Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology.
 Nikitina Valentina B., MD, Head of the Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology.
 Lobacheva Olga A., MD, leading researcher of the Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology.
 Mandel Anna I., MD, Prof., leading researcher of Addictive States Department.
 Lyashenko Galina P., PhD, Head of the 4th Clinical Narcological Department.
 Roshchina Olga V., junior researcher of Affective States Department.

✉ Vetlugina Tamara P., vetlug@mail.tomsknet.ru