

УДК 616.89-008.441.13:57.017.642

Для цитирования: Солонский А.В., Прокопьева В.Д., Ярыгина Е.Г. Нейроморфологические и молекулярные эффекты этанола. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018; 2 (99): 28–32. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-28-32](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-28-32)

Нейроморфологические и молекулярные эффекты этанола

Солонский А.В., Прокопьева В.Д., Ярыгина Е.Г.

Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ психического здоровья Томский НИМЦ)
Россия, 634014, Томск, ул. Алеутская, 4

РЕЗЮМЕ

С использованием методов световой, электронной микроскопии, биохимических методов анализа установлены характерные для действия этанола изменения структуры и функции мембран нейронов, глиальных клеток головного мозга человека, биомолекул эритроцитов и плазмы крови. Наиболее выраженными из них являются активация синтеза мембран в клетках мозга, активация аутофагии и апоптоза. Установлена этанол-обусловленная индукция окислительной модификации как белковых, так и липидных молекул плазмы крови.

Ключевые слова: мозг, человек, электронная, световая микроскопия, мембрана, этанол, развитие, синапс, нейрон, белки, липиды, кровь.

ВВЕДЕНИЕ

Проблемы развития центральной нервной системы (ЦНС) человека в ранний онтогенетический период, когда формируются основные структурные и функциональные констелляции, присущие зрелому мозгу, остаются актуальными на протяжении многих, в том числе и последних лет. Эмбриогенез может быть осложнён разнообразными отклонениями в реализации программы развития организма, которые сказываются на формировании мозга, приводят к появлению многочисленных уродств и психических заболеваний [1].

Возникновение таких заболеваний может быть обусловлено различными экзогенными факторами: загрязнением окружающей среды, повышением радиационного фона, гипоксией, аддикцией родителей, в особенности злоупотреблением психоактивными веществами и алкоголем [2]. Среди последствий поражений ЦНС у детей, матери которых зависимы от алкоголя, наиболее серьезными являются недоразвитие целого мозга – анэнцефалия, или его отделов (конечного, промежуточного, среднего), микроцефалия, гидроцефалия, гетеротопия, порэнцефалия, умственная отсталость, алкогольный синдром плода (АСП), а также различной степени выраженности алкогольные эффекты АСП [3, 4, 5, 6]. Изучение эффектов этанола на молекулярном уровне позволяет лучше понять механизмы, приводящие к таким серьезным последствиям алкоголизации будущих матерей.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния алкоголя на головной мозг эмбрионов и плодов человека и на биомолекулы крови.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для выяснения влияния алкоголя изучался головной мозг эмбрионов и плодов человека 7–12 недель развития, которые были получены в соответствии с требованиями этического комитета с согласия пациенток, в процессе проведения операций по прерыванию беременности. Всего было получено 56 эмбрио-

нов, из них 23 – от больных алкоголизмом женщин (основная группа) и 33 – от здоровых женщин (контрольная группа). Возраст больных алкоголизмом составлял 26–39 лет, длительность заболевания варьировала от 3 до 13 лет. Во всех случаях была диагностирована II стадия алкоголизма (F10.201, F10.202 по МКБ-10). Диагноз установлен в результате клинического обследования сотрудниками отделения аддиктивных состояний НИИ психического здоровья. В контрольную группу вошли эмбрионы и плоды от здоровых женщин, не имевших неврологических и психических заболеваний в анамнезе. Женщины контрольной группы были сопоставимы по возрасту с больными алкоголизмом.

Головной мозг эмбрионов и плодов фиксировали в 0,5%-ном растворе глутаральдегида на фосфатном буфере с концентрацией 0,1 моль, pH=7,3–7,4. Кусочки мозга размером 1 мм³ дофиксировали в 1%-ном растворе OsO₄ на том же буфере в течение 1 часа, затем дегидратировали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в аралдит. Ультратонкие срезы изготавливали на ультратоме «Ultracut-E» (Австрия), контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца по Рейнольдсу и просматривали в электронных микроскопах JEM-100B и JEM-100CX (Jeol, Япония), Philips 211 (Нидерланды), световом микроскопе Axioscop A1 (Carl Zeiss, Германия).

В опытах *in vitro* кровь здоровых доноров инкубировали с этанолом в концентрации 0,5% при 37°C. Из проб отбирали аликвоты через 0, 1, 2 и 3 часа, центрифугировали 10 минут при 3000 об/мин для получения плазмы. В плазме определяли содержание продуктов окислительной модификации белков (измеряя карбонилированные белки по реакции с 2,4-динитрофенилгидразином) и продуктов перекисного окисления липидов с использованием тиобарбитуровой кислоты (ТБК-реактивные продукты). Для измерения оптической плотности проб использовали прибор Epoch (BioTek, США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета компьютерных программ «Statistica», версия 10 для Windows. Данные представляли в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего значения. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В работе установлены морфометрические, структурные и ультраструктурные закономерности воздействия пренатально поступающего алкоголя на формирование корковой пластинки, нейробластов, глиобластов, перикитов, эндотелия капилляров, синаптических соединений и в целом на васкуляризацию развивающегося мозга.

Особенностями развития корковой пластинки мозга являлись появление в её структуре избыточной складчатости, нарушения локализации групп нейронов, наличие участков с повреждёнными микромодулями, формирование ниш и участков выпадения нейронов при стратификации в период с 8 до 12 недель развития. Дальнейшие исследования плодов более поздних стадий развития (до 42 недель) при пренатальной гипоксии позволили установить, что многие из описанных патологических проявлений, обнаруженных при действии алкоголя, имеют сходство с таковыми при гипоксии. Причём указанные изменения в структуре коры мозга сохраняются продолжительное время, создавая проблемы формированию психики и интеллекта [7].

Характерными проявлениями воздействия алкоголя на развивающиеся нервные и глиальные клетки коры явились наличие повреждений в структуре внутриклеточных мембранных органелл, таких как митохондрии, лизосомы, комплекс Гольджи, ЭПР, ядерная мембрана. В целом отмечались реактивные изменения нейробластов и глиобластов с увеличением активности процесса аутофагии, заключающиеся в появлении многочисленных мультивезикулярных и мембранных телец, аутофагосом, а также особенностях мембран ядерной оболочки. Установлено более частое, чем в контроле ($p < 0,001$), появление структур, содержащих ядерный материал вблизи наружной и внутренней оболочек кариолеммы – микроядер, что свидетельствует об активации системы апоптоза в дополнение к аутофагии.

Влияние этанола на мембраны выражалось и в его воздействии на синаптические контакты между формирующимися нейронами в основной группе исследования на 9–12 неделях развития, что выражалось в замедлении развития синапсов, снижении длины постсинаптических уплотнений, уменьшении периметра и площади пресинаптической терминали.

Результаты исследования структурно-функциональных особенностей мембран клеток мозга и крови у больных алкогольной зависимостью свидетельствуют о значительной роли мембран в реализации эффектов этанола на клетку [8]. В этой связи были проведены специальные исследования, посвященные изучению эффектов этанола на биологические мембраны и их структурные компоненты (белки и липиды) [9,

10]. Изучение эффектов этанола на молекулярном уровне важно для понимания патогенетических механизмов, лежащих в основе формирования алкогольной зависимости, без чего, в свою очередь, невозможно дальнейшее развитие в направлении повышения эффективности терапии данного заболевания, а также разработки реабилитационных и профилактических программ, отвечающих современным требованиям.

Согласно данным литературы, формирование алкогольной зависимости сопровождается нарушениями в функционировании практически всех систем организма, в том числе страдают нервная [6], эндокринная [11], иммунная [12] системы, нарушается водно-электролитный баланс [13], наблюдается резкая диспропорция в окислительно-восстановительных процессах, часто в организме больного алкоголизмом является состояние окислительного стресса [14, 15, 16, 17]. Существующий на данный момент технический уровень исследований позволяет проводить оценку токсических эффектов этанола на тонком молекулярном уровне.

Изучение патогенетических механизмов, обуславливающих токсические эффекты этанола, весьма разнообразны. Известно, что существенную роль играют мембрано- и синаптотропные свойства этанола, связанные с его действием на ионный транспорт и медиаторные системы биологических мембран [9, 11, 18]. Этанол способен нарушать структуру и физические свойства фосфолипидного бислоя, что не может не отражаться на функционировании практически всех мембранных систем. Кроме того, этанол, как и его основной метаболит ацетальдегид, обладает выраженным токсическим действием непосредственно на биомолекулы [10]. Для изучения мембранотропных эффектов этанола нами были проведены специальные исследования, которые систематизированы в работах [9, 19], где основные эффекты этанола и его метаболитов были изучены на эритроцитах и их тенях, используемых в качестве универсальной модели биологической мембраны. Было доказано, что этанол и его метаболиты – ацетальдегид и этиловые эфиры жирных кислот – способны индуцировать изменения структурно-функциональных характеристик эритроцитов. Более детальные исследования изменения белковой и липидной компонент мембран эритроцитов под действием этанола и ацетальдегида показали, что этанол снижает микровязкость гидрофобной области липидного бислоя эритроцитов, при этом модификации мембранных белков и белков цитоскелета не происходит. Ацетальдегид, помимо повреждения гидрофобной области липидного матрикса, приводит и к окислительной модификации эритроцитарных белков. Продукты неокислительного превращения этанола в организме – этиловые эфиры жирных кислот – в экспериментах *in vitro* встраивались в мембраны эритроцитов, снижая стабильность клеток.

Кроме структурно-функциональных нарушений биологических мембран, при алкоголизме происходит модификация сывороточных биомолекул. В наших исследованиях одним из направлений было изучение

способности этанола осуществлять окислительную модификацию молекул белков и липидов плазмы крови *in vitro* [10].

Обнаружено, что в контрольных пробах (при инкубации крови без этанола) через 1 и 2 часа инкубации статистически значимых изменений в уровне карбонилированных белков в плазме крови не происходит. Через 3 часа инкубации содержание карбониллов белков в плазме относительно 0 часов инкубации достоверно повышается (0 часов: $0,27 \pm 0,01$ нмоль/мг белка; 3 часа: $0,31 \pm 0,01$ нмоль/мг, $p < 0,05$), что свидетельствует о спонтанном окислении белков плазмы крови. Содержание ТБК-реактивных продуктов в контрольных образцах без этанола достоверно превышает исходный уровень уже через 2 часа инкубации, а через 3 часа происходит их дальнейший рост (0 часов: $2,50 \pm 0,10$ нмоль/мл, через 2 часа: $2,65 \pm 0,11$ нмоль/мл, через 3 часа: $2,73 \pm 0,10$ нмоль/мл, $p < 0,05$ по сравнению с показателями в 0 часов инкубации в обоих случаях), что говорит о спонтанном окислении липидов в плазме крови. Таким образом, при 37°C спонтанному окислению подвергаются как белки, так и липиды плазмы крови. Окисление липидов идет быстрее, чем окисление белков.

В присутствии 0,5% этанола сразу (в 0 часов инкубации) наблюдается достоверный рост карбонилированных белков ($0,32 \pm 0,02$ нмоль/мг, $p < 0,01$). Через 1 час инкубации уровень карбониллов стабилизируется, оставаясь повышенным относительно контрольных значений (через 1 час и 3 часа инкубации: $0,35 \pm 0,02$ нмоль/мг, $p < 0,01$ по сравнению с показателями в 0 часов). То есть этанол индуцирует окислительную модификацию белковых молекул плазмы крови. Уровень ТБК-реактивных продуктов в плазме в присутствии 0,5% этанола по мере увеличения времени инкубации статистически значимо увеличивается (0 часов: $2,86 \pm 0,14$ нмоль/мл; 1 час: $3,31 \pm 0,06$ нмоль/мл; 2 часа: $3,36 \pm 0,10$ нмоль/мл; 3 часа: $3,45 \pm 0,09$ нмоль/мл; $p < 0,05$ как по сравнению с соответствующими контрольными значениями, так и по сравнению с показателем в 0 часов инкубации). То есть этанол индуцирует окислительную модификацию липидов плазмы крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, одним из механизмов токсических эффектов алкоголя при нейрогенезе может быть этанол-индуцируемая окислительная модификация как белковых, так и липидных молекул. В настоящее время нами проводятся исследования, направленные на изучение эффектов этанола на уровень продуктов окислительной модификации молекул ДНК в плазме крови. Также ведется поиск веществ, способных защитить биомолекулы плазмы крови от токсического действия этанола и его метаболитов. В дальнейшем наиболее перспективные вещества могут быть рекомендованы для создания на их основе препаратов, которые будут эффективны в клинике алкоголизма.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках темы основного плана НИР «Распространенность, клинко-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

Исследование с участием людей проведено с соблюдением принципов Хельсинской декларации ВМА (протокол заседания этического комитета НИИ психического здоровья № 53 от 01 октября 2012 г.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Рыжковский Б.Я. Развитие головного мозга: отдаленные последствия влияния некомфортных условий. Хабаровск, 2002: 162.
2. Семченко В.В., Степанов С.С., Алексеева Г.В. Постаноксическая энцефалопатия. Омск, 1999: 448.
3. Ковешки Н.С., Солонский А.В., Моисеева Т.Л. Нарушения развития головного мозга плодов, полученных от матерей, употреблявших алкоголь в период беременности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1995; 3: 58–63.
4. Solonski A.V. Development of brain vessels in human embryos and fetuses in conditions of prenatal exposure to alcohol. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2008; 38 (4): 373–376.
5. Власюк В.В. Родовая травма и перинатальные нарушения мозгового кровообращения. СПб., 2009: 252.
6. Пальцев М.А. Молекулярная медицина и прогресс фундаментальных наук. *Вестник РАН*. 2002; 72 (1): 13–21.
7. Солонский А.В., Кудренко А.С., Семке В.Я., Логвинов С.В. Нейроморфологические аспекты развития коры большого мозга человека в условиях пренатальной алкоголизации и гипоксии. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2013; 1 (76): 70–74.
8. Солонский А.В., Прокопьева В.Д., Бохан Н.А. Структурно-функциональные особенности мембран клеток крови и мозга при алкогольной интоксикации. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2006; 3 (42): 36–39.
9. Бохан Н.А., Прокопьева В.Д. Молекулярные механизмы влияния этанола и его метаболитов на эритроциты *in vitro* и *in vivo*. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2004: 166.
10. 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 (88): 5–8.
11. Буров Ю.В., Ведерникова Н.Н. Нейрохимия и фармакология алкоголизма. М.: Медицина, 1985: 240.
12. Иванова С.А., Ветлугина Т.П., Бохан Н.А., Эпштейн О.И. Иммунология аддитивных расстройств: механизмы психонейроиммуномодуляции. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2002; 1 (23): 50–57.
13. Нужный В.П. Механизмы и клинические проявления токсического действия алкоголя. Руководство по наркологии / под ред. Н.Н. Иванца. М.: ИД Медпрактика-М, 2002; том 1–2, глава 6.
14. Прокопьева В.Д., Тюлина О.В. Окислительный стресс при алкоголизме. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2004; 2 (32): 61–66.
15. 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: 26–62.
16. Huang M.C., Chen C.N., 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; 108 (7): 560–569.
17. Бохан Н.А., Иванова С.А. Окислительный стресс при алкоголизме: возможности метаболической коррекции на этапе формирования ремиссии. *Наркология*. 2000; 10: 45–49.

18. Анохина И.П. Основные биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ. *Вопросы наркологии*. 2013; 6: 40–59.
19. Tyulina O.V., Prokopieva V.D., Dodd R.D., Hawkins J.R., Clay S.W., Wilson D.O., Boldyrev A.A., Johnson P. In vitro effects of

ethanol, acetaldehyde and fatty acid ethyl esters on human erythrocytes. *Alc. Alc.* 2002; 37 (2): 179–186.

Поступила в редакцию 1.02.2018

Утверждена к печати 2.04.2018

Солонский Анатолий Владимирович, д.м.н., в.н.с. лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии.
Прокопьева Валентина Даниловна, д.б.н., в.н.с. лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии.
Ярыгина Екатерина Григорьевна, к.б.н., н.с. лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии.

✉ Солонский Анатолий Владимирович, anatsol3@gmail.com

УДК 616.89-008.441.13:57.017.642

For citation: Solonsky A.V., Prokopieva V.D, Yarygina E.G. Neuromorphological and molecular effects of ethanol. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2018; 2 (99): 28–32. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-28-32](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-28-32)

Neuromorphological and molecular effects of ethanol

Solonsky A.V., Prokopieva V.D, Yarygina E.G.

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

ABSTRACT

Using methods of light, electronic microscopy, biochemical methods of the analysis typical for action of ethanol alterations of the structure and function of membrane structures of neurons, glial cells of human brain, biomolecules of erythrocytes and blood plasma are established. Activation of synthesis of membranes in brain cells, activation of autophagy and apoptosis are most substantial. Induction of oxidative modification both of protein and lipid molecules of blood plasma is established.

Keywords: brain, person, electronic, light microscopy, membrane, ethanol, development, synapse, neuron, proteins, lipids, blood.

REFERENCES

- Ryzhavsky B.Ya. Razvitiye golovnogo mozga: otdalennyye posledstviya vliyaniya nekomfortnykh usloviy [Brain development: distant consequences of influence of uncomfortable conditions]. Khabarovsk, 2002: 162 (in Russian).
- Semchenko V.V., Stepanov S.S., Alekseeva G.V. Post-anoksicheskaya entsefalopatiya [Postanoxic encephalopathy]. Omsk, 1999: 448 (in Russian).
- Kovetsky N.S., Solonsky A.V., Moiseeva T.L. Narusheniya razvitiya golovnogo mozga plodov, poluchennykh ot materey, upotrebyavshikh alkohol v period beremennosti [Disturbances of development of brains of fetuses obtained from mothers using alcohol in period of pregnancy]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova – S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 1995; 3: 58–63 (in Russian).
- Solonsky A.V. Development of brain vessels in human embryos and fetuses in conditions of prenatal exposure to alcohol. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2008; 38 (4): 373–376.
- Vlasyuk V.V. Rodovaya travma i perinatalnye narusheniya mozgovogo krovoobrascheniya [Birth trauma and perinatal disturbances of cerebral circulation]. Sankt-Peterburg, 2009: 252 (in Russian).
- Paltsev M.A. Molekulyarnaya meditsina i progress fundamentalnykh nauk [Molecular medicine and progress of fundamental sciences]. *Vestnik RAN – Bulletin of RAS*. 2002; 72 (1): 13–21 (in Russian).
- Solonsky A.V., Kudrenko A.S., Semke V.Ya., Logvinov S.V. Neyromorfologicheskie aspekty razvitiya koryi bolshogo mozga cheloveka v usloviyakh prenatalnoy alkoholizatsii i gipoksii [Neuromorphological aspects of development of human cerebral cortex exposed to prenatal alcoholization and hypoxia]. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii – Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2013; 1 (76): 70–74 (in Russian).
- Solonsky A.V., Prokopieva V.D., Bokhan N.A. Strukturno-funktsionalnye osobennosti membran kletok krovi i mozga pri alkoholnoy intoksikatsii [Structural-functional peculiarities of 32 membranes of cells of blood and brain in alcohol intoxication]. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii – Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2006; 3 (42): 36–39 (in Russian).
- Bokhan N.A., Prokopieva V.D. Molekulyarnyye mekhanizmy vliyaniya etanola i ego metabolitov na eritrotsity in vitro i in vivo [Molecular mechanisms of influence of ethanol and its metabolites on erythrocytes in vivo and in vitro]. Tomsk: Publishing House of Tomsk University, 2004: 166 (in Russian).
- Yarygina E.G., Prokopieva V.D. Zashchita belkov i lipidov plazmy krovi ot povrezhdeniya, indutsirovannogo etanolom i atsetaldegidom [Protection of blood plasma proteins and lipids against damage induced by ethanol and acetaldehyde]. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii – Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2015; 3 (88): 5–8 (in Russian).
- Burov Yu.V., Vedernikova N.N. Neyrohimiya i farmakologiya alkoholizma [Neurochemistry and pharmacology of alcoholism]. Moscow: Meditsina, 1985: 240 (in Russian).
- Ivanova S.A., Vetlugina T.P., Bokhan N.A., Epstein O.I. Immunobiologiya additivnykh rasstroystv: mekhanizmy psihoneuroimmunomodulyatsii [Immunobiology of addictive disorders: mechanisms of psychoneuroimmunomodulation]. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii – Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2002; 1 (23): 50–57 (in Russian).
- Nuzhnyy V.P. Mekhanizmy i klinicheskie proyavleniya toksicheskogo deystviya alkogolya. Rukovodstvo po narkologii [Mechanisms and clinical manifestations of toxic action of alcohol. Handbook of Addiction Psychiatry]. N.N. Ivanets, ed. Moscow: ID Medpraktika-M, 2002; vol. 1–2, chapter 6 (in Russian).
- Prokopieva V.D., Tyulina O.V. Okislitelnyy stress pri alkoholizme [Oxidative stress in alcoholism]. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii – Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2004; 2 (32): 61–66 (in Russian).
- Bokhan N.A., Mandel A.I., Ivanova S.A., Prokopieva V.D., Artemyev I.A., Nevidimova T.I., Masterova E.I., Voevodin I.V., Abolonin A.F., Shushpanova T.V. Starye i novyye problemy narkologii v kontekste mezhdistsiplinarnykh issledovaniy [Old and new problems of addiction psychiatry in context of interdisciplinary research]. *Voprosy narkologii – Journal of Addiction Problems*. 2017; 1: 26–62 (in Russian).
- Huang M.C., Chen C.N., 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; 108 (7): 560–

- 569.
17. Bokhan N.A., Ivanova S.A. Okislitelnyy stress pri alkogolizme: vozmozhnosti metabolicheskoy korrektsii na etape formirovaniya remissii [Oxidative stress in alcoholism: possibilities of metabolic correction at the stage of remission formation] *Narkologiya - Narcology*. 2000; 10: 45–49 (in Russian).
 18. Anokhina I.P. Osnovnyie biologicheskie mehanizmyi zavisimosti ot psihoaktivnyih veshchestv [Main biological mechanisms of substance dependence]. *Voprosy narkologii – Journal of Addiction Problems*. 2013; 6: 40–59 (in Russian).
 19. Tyulina O.V., Prokopieva V.D., Dodd R.D., Hawkins J.R., Clay S.W., Wilson D.O., Boldyrev A.A., Johnson P. In vitro effects of ethanol, acetaldehyde and fatty acid ethyl esters on human erythrocytes. *Alc. Alc.* 2002; 37 (2): 179–186.

Received February 1.2018

Accepted April 2.2018

Solonsky Anatoly V., MD, lead researcher of the Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Prokopieva Valentina D., ScD, lead researcher of the Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Yarygina Ekaterina G., Candidate of Biological Sciences, researchert of the Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

✉ Solonsky Anatoly V., anatsol3@gmail.com