

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616-092.6:616.89-008.441.13:577.171.5:571.121.7:343.225.3

Для цитирования: Ветлугина Т.П., Прокопьева В.Д., Никитина В.Б., Лобачева О.А., Ярыгина Е.Г., Мандель А.И., Кисель Н.И. Поиск биологических факторов, ассоциированных с устойчивостью терапевтической ремиссии при алкогольной зависимости. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2021; 2 (111): 5–12. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2021-2\(111\)-5-12](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2021-2(111)-5-12)

Поиск биологических факторов, ассоциированных с устойчивостью терапевтической ремиссии при алкогольной зависимости

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

*НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634014, Томск, ул. Алеутская, 4*

РЕЗЮМЕ

Цель. Выявление факторов эндокринной регуляции и окислительного стресса, связанных с устойчивостью ремиссии у больных алкогольной зависимостью после предыдущего стационарного лечения. **Пациенты и методы.** В исследование включены 89 больных алкоголизмом мужчин с разной длительностью терапевтической ремиссии. Факторы эндокринной регуляции определяли в сыворотке крови по концентрации гормонов (кортизола, тестостерона, тиреотропного гормона – ТТГ, трийодтиронина свободного – Т3, тироксина свободного – Т4) методом иммуноферментного анализа. Факторы окислительного стресса определяли в плазме крови по концентрации карбонилированных белков с использованием 2,4-динитрофенилгидразина и продуктов ПОЛ с использованием тиобарбитуровой кислоты. Контроль – сыворотка и плазма крови 38 здоровых мужчин. Для построения прогностической модели устойчивости ремиссии применяли метод логистической регрессии. **Результаты.** У больных алкогольной зависимостью установлено повышение концентрации кортизола, тестостерона, карбонилированных белков, ТБК-реактивных продуктов, соотношения кортизол/тестостерон и снижение уровней тиреоидных гормонов. Прогностическая модель показала, что наиболее чувствительными параметрами для предсказания неустойчивой ремиссии являются коэффициент отношения кортизол/тестостерон и уровень свободных фракций тиреоидных гормонов Т3 и Т4. **Заключение.** Выявлены информативные биологические показатели для прогноза устойчивости терапевтической ремиссии у больных алкоголизмом.

Ключевые слова: гормоны, карбонилированные белки, ТБК-реактивные продукты, алкогольная зависимость, ремиссии.

ВВЕДЕНИЕ

Зависимость от алкоголя – это хроническое заболевание со сменой в течении болезни периодов ремиссии и рецидивов, изучение которых важно для выбора стратегии лечения и предотвращения рецидивов. Известно, что интенсивная антиалкогольная терапия не является гарантией стойкой ремиссии. По данным литературы, у 60% больных алкоголизмом наблюдается срыв ремиссии в течение первых 6 месяцев после лечения, состояние ремиссии в течение года отмечается у 20-25% пациентов [1, 2], многие авторы критическим сроком воздержания считают 1 год [3, 4].

Имеются различные подходы к определению ремиссии и исчислению ее длительности. Чаще

всего оценка продолжительности ремиссии начинается через 1 месяц полного воздержания от приема алкоголя и исчезновения симптомов интоксикации. При этом ремиссия длительностью до 6 месяцев определяется как неустойчивая, или короткая ремиссия, 6-12 месяцев – ремиссия средней длительности, более 12 месяцев – сформировавшаяся устойчивая ремиссия, отмечается также отсутствие жесткого разделения между этапами [2, 5].

В этой связи особую значимость представляет проблема прогнозирования длительности терапевтической ремиссии, одним из путей решения которой может быть поиск периферических биомаркеров. Благодаря более широкой потенциаль-

ной доступности для масштабных исследований периферические биомаркеры могут быть успешно транслированы в медицинскую практику для прогноза риска рецидива заболевания и разработки подходов к персонализированной терапии и превентивным мероприятиям.

В качестве периферических биомаркеров прогнозирования длительности терапевтической ремиссии мы рассматриваем циркулирующие в крови метаболиты, отражающие важнейшие звенья патогенеза алкоголизма: формирование окислительного стресса [6, 7, 8], стимуляцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с усилением секреции глюкокортикоидов в результате длительного потребления алкоголя, последующие взаимосвязанные реакции в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гонадной осях эндокринной регуляции [9, 10, 11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление факторов эндокринной регуляции и окислительного стресса, связанных с устойчивостью ремиссии у больных алкогольной зависимостью после предыдущего стационарного лечения.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе отделения аддитивных состояний и лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ РАН в рамках прикладного исследования «Разработка персонализированной терапии больных с коморбидными формами наркологических расстройств» (№ государственной регистрации АААА-А20-120041690007-2).

В исследование были включены 89 мужчин с алкогольной зависимостью в возрасте 28–60 лет. Все они проходили лечение в клинике НИИ психического здоровья Томского НИМЦ с диагнозом по МКБ-10 «Психические и поведенческие расстройства в результате употребления алкоголя» (синдром зависимости – F10.21 и синдром отмены – F10.30). Средний возраст пациентов составил $46,3 \pm 10,1$ года; средняя длительность заболевания – $14,6 \pm 9,3$ года. На каждого пациента заполнялась разработанная «Карта стандартизованного описания обследуемого», в которой кроме общих идентифицирующих данных, клинической характеристики развития болезни особый акцент сделан на показателе эффективности лечения – достижение ремиссии.

У пациентов взятие крови для исследования осуществляли на 3–5-й день поступления в стационар после алкогольной детоксикации. Периферическую венозную кровь отбирали утром натощак в пробирки, покрытые Clot activator (для получения сыворотки крови) и Sodium Heparin (для получения плазмы крови). Образцы крови центрифугировали, сыворотку и плазму разливали по

аликвотам и до использования хранили при температуре -80°C .

Факторы эндокринной регуляции определяли в сыворотке крови по концентрации гормонов (кортизола, тестостерона, тиреотропного гормона – ТТГ, трийодтиронина свободного – Т3, тироксина свободного – Т4) методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов ИФА-БЕСТ (ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», Новосибирск, Россия) и регистрацией результатов на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Lazurite» (USA).

Окислительный стресс оценивали путем измерения в плазме крови его маркеров – окисленных биомакромолекул: карбонилированных белков (КБ) по методу R.L. Levine et al. (1990) с использованием 2,4-динитрофенилгидразина (Panreac, Espana) и продуктов перекисного окисления липидов – ТБК-реактивных продуктов (ТБК-РП) с применением набора реактивов ТБК АГАТ (ООО «Агат-Мед», Россия). Измерение оптической плотности образцов проводили на спектрофотометре Epoch (Biotech, USA).

Контролем при биологических исследованиях служили образцы сыворотки и плазмы крови 38 мужчин, которые не имели проблем с употреблением алкоголя, на момент обследования выполняли профессиональные обязанности в полном объеме и вели привычный образ жизни (средний возраст $42,3 \pm 10,9$ года; $p > 0,05$ к группе пациентов).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ STATISTICA для Windows, версия 12.0. Межгрупповые различия определяли с использованием критерия Манна–Уитни. Данные представлены медианой (Me) и межквартильным интервалом (LQ; UQ). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для построения прогностической модели устойчивости ремиссии применяли метод логистической регрессии в программе MedCalc, Version 18.9.1.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ результатов биологических исследований больных алкогольной зависимостью и здоровых лиц представлен в таблице 1.

У пациентов по сравнению с контролем установлено повышение концентрации кортизола ($p < 0,001$) и тестостерона ($p = 0,020$), коэффициента отношения кортизол/тестостерон ($p = 0,003$), КБ ($p = 0,012$), ТБК-РП ($p = 0,025$), а также снижение концентрации ТТГ ($p = 0,008$), Т3 ($p < 0,001$), Т4 ($p < 0,001$) и коэффициента отношения Т3/Т4 ($p < 0,001$).

Т а б л и ц а 1. Уровни гормонов, продуктов окисления белков и липидов в образцах крови больных алкогольной зависимостью и в группе контроля, Me (LQ; UQ)

Параметр	Контроль (здоровые лица) (n=38)	Пациенты	p
Кортизол, нмоль/л	465,80 (371,75–508,51)	732,70 (547,89–909,20)	<0,001
Тестостерон, нмоль/л	18,16 (15,61–21,25)	20,98 (16,09–26,23)	0,020
Кортизол/ Тестостерон	22,94 (19,33–33,65)	33,24 (22,83–45,54)	0,003
Тиреотропный гормон (ТТГ), мкМЕ/мл	2,29 (1,73–2,84)	1,73 (0,99–2,37)	0,008
Трийодтиронин свободный (Т3), пмоль/л	5,83 (5,06–6,81)	2,85 (2,33–4,07)	<0,001
Тироксин свободный (Т4), пмоль/л	12,21 (10,56–14,11)	9,30 (8,63–13,03)	<0,001
Т3/Т4	0,46 (0,40–0,56)	0,32 (0,24–0,39)	<0,001
Карбонилы белков (КБ), нмоль/мг	0,35 (0,28–0,43)	0,39 (0,34–0,47)	0,012
ТБК–реактивные продукты (ТБК–РП), нмоль/мл	2,45 (2,10–2,80)	2,84 (2,21–3,39)	0,025

П р и м е ч а н и е: пациенты при исследовании гормонов n=74; при исследовании КБ и ТБК-РП n=89.

Высокий уровень кортизола, обнаруженный нами у больных алкогольной зависимостью, подтверждает данные литературы о действии алкоголя и его отмене как о стрессовом факторе, который стимулирует синтез глюкокортикоидов, приводит к дисбалансу в других осях эндокринной системы и нейроадаптивным изменениям в системах вознаграждения мозга [10, 12]. С активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при действии алкоголя, а также с его отменой тесно связаны и функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной и тиреоидной осей [9, 13], и в нашем исследовании у пациентов основной группы по сравнению с группой контроля выявлено повышение уровня тестостерона и снижение уровней тиреоидных гормонов.

О повышении концентрации продуктов окисления белков и липидов у пациентов с алкогольной зависимостью сообщают и другие авторы, исследующие особенности окислительного стресса при алкоголизме и роль этанола как токсического фактора [14, 15].

Далее нами была поставлена задача построения прогностической модели устойчивости ремиссии с использованием биологических данных, возраста пациентов, длительности заболевания. С этой целью из общей группы пациентов были отобраны лица с разной длительностью терапевтической ремиссии: с неустойчивой терапевтической ремиссией длительностью 1–6 месяцев (25 человек) и с устойчивой терапевтической ремиссией длительностью 12 месяцев и более (31 пациент). В анализ не включены пациенты с промежуточным периодом стабилизации ремиссии от 7 до 11 месяцев. Длительность последней ремиссии, достигнутой в результате предыдущего лечения, устанавливали на основании субъективного анамнеза со слов пациента и объективного анамнеза со слов родственников и катamnестических данных из архивных историй болезни.

Для построения модели применялся метод однофакторной логистической регрессии. В качестве прогнозируемой переменной выступала неустойчивая ремиссия.

Т а б л и ц а 2. Результаты однофакторной логистической регрессии исследуемых параметров

Параметр (П)	Регрессионное уравнение (Y)	Уровень значимости		Правильность предсказания	
		коэффициент при переменной	модель	неустойчивая ремиссия	устойчивая ремиссия
Возраст	4,410-0,104 x П	0,0215	0,0117	61,5%	66,7%
Тестостерон	-3,053+0,164 x П	0,0092	<0,0001	69,2%	78,3%
Кортизол/тестостерон	2,435-0,050 x П	0,0058	<0,0001	80,8%	69,6%
ТТГ	-0,050+0,029 x П	0,9246	0,9240	37,5%	50,0%
Т3 свободный	7,108-2,094 x П	0,0187	<0,0001	87,5%	81,3%
Т4 свободный	7,404-0,707 x П	0,0121	<0,0001	87,5%	75,0%
Т3/Т4	0,789-2,331 x П	0,5473	0,5401	62,5%	50,0%
КБ	-3,585+8,607 x П	0,0277	0,0158	53,8%	63,0%
ТБК-РП	-2,085+0,640 x П	0,0545	0,0312	57,7%	81,5%
Длительность заболевания	1,096-0,081 x П	0,0530	0,0378	52,0%	70,4%

В таблице 2 приведены результаты регрессионного анализа. В столбце «Регрессионное уравнение» представлено регрессионное уравнение для вычисления Y.

Оценка вероятности формирования неустойчивой ремиссии рассчитывается по формуле:

$$P = \frac{e^y}{1 + e^y}$$

При уровне значимости $p > 0,5$ прогнозируется формирование неустойчивой ремиссии у конкретного пациента после антиалкогольной терапии.

Далее приведены примеры прогнозирования вероятности формирования неустойчивой ремиссии у пациентов с алкогольной зависимостью с использованием показателя трийодтиронина свободного (Т3).

Пациент К., длительность последней ремиссии, достигнутой в результате предыдущего лечения, составила 3 месяца, сывороточная концентрация Т3 1,94 нмоль/л. Подставляя это значение Т3 в соответствующее регрессионное уравнение, находим Y, далее по формуле вычисляем вероятность формирования неустойчивой ремиссии $p = 0,955$.

Пациент Б., длительность последней ремиссии, достигнутой в результате предыдущего лечения, составила 1 месяц, сывороточная концентрация Т3 2,83 нмоль/л, вероятность формирования неустойчивой ремиссии $p = 0,765$.

Пациент Д., длительность последней ремиссии, достигнутой в результате предыдущего лечения, составила 12 месяцев, сывороточная концентрация Т3 6,84 нмоль/л, вероятность формирования неустойчивой ремиссии $p = 0,0007$.

Пациент Л., длительность последней ремиссии, достигнутой в результате предыдущего лечения, составила 36 месяцев, сывороточная концентрация Т3 5,54 нмоль/л, вероятность формирования неустойчивой ремиссии $p = 0,011$.

Кроме того, в таблице 2 приведены уровень значимости коэффициента при показателе в регрессионном уравнении, уровень значимости модели и проценты правильных предсказаний при использовании модели. Наиболее значимыми биомаркерами для предсказания неустойчивой ремиссии длительностью до 6 месяцев являлись коэффициент отношения кортизол/тестостерон, уровень свободных фракций тиреоидных гормонов Т3 и Т4, чувствительность модели превышала 80% при уровне значимости $p < 0,0001$. Тестостерон, факторы окислительного стресса (КБ и ТБК-РП) и длительность заболевания точнее прогнозируют устойчивую ремиссию (чувствительность 78,3; 63,0; 81,5; 70,4%, при высоких уровнях значимости модели: $p < 0,0001$; $p = 0,0158$; $p = 0,0312$; $p = 0,0378$ соответственно).

На основании результатов логистической регрессии, представленных в таблице 2, для тех показателей, которые позволяют предсказывать неустойчивую ремиссию с чувствительностью более 80%, были построены ROC-кривые (рис. 1).

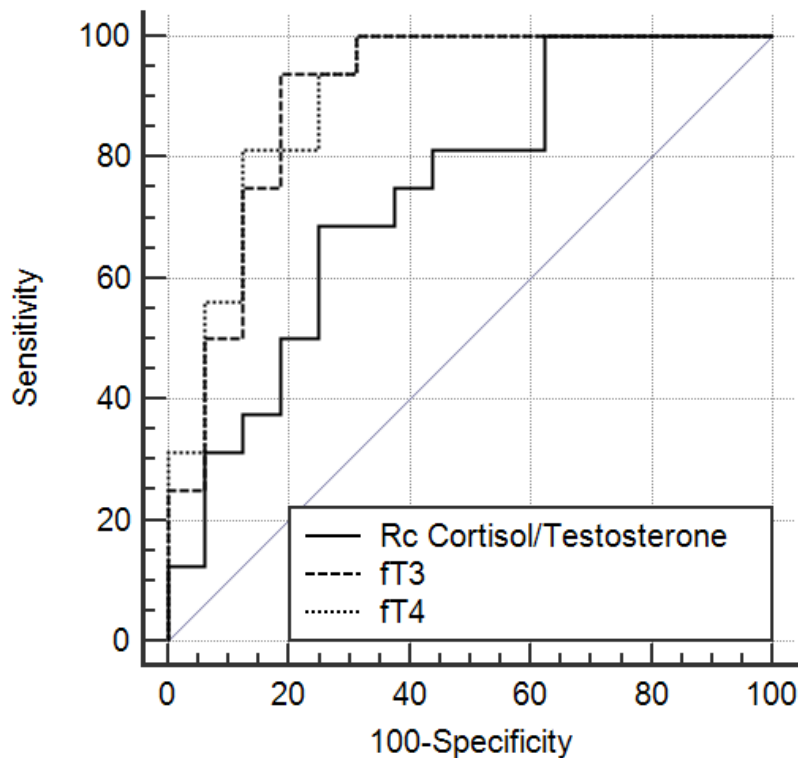


Рисунок 1. ROC-кривые сравнения логистических регрессионных моделей

Ранее нами была показана возможность применения тестостерона как биомаркера прогнозирования у больных алкогольной зависимостью неустойчивой ремиссии длительностью 1-6 месяцев [16]. В данной модели тестостерон точнее прогнозирует стабильную ремиссию (чувствительность 78,3%), а соотношение кортизол/тестостерон – нестабильную ремиссию (чувствительность 80,8%), при уровне значимости модели $p < 0,0001$ для обоих случаев. Приведенные результаты вполне закономерны и обусловлены тесной связью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-гонадной осей эндокринной системы при реакции организма на различные стрессовые факторы [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В периферической крови мужчин с алкогольной зависимостью после алкогольной детоксикации по сравнению с соответствующим контролем установлено повышение уровней кортизола, тестостерона, карбонилированных белков, ТБК-реактивных продуктов, соотношения кортизол/тестостерон, снижение уровней тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина свободного (Т3), тироксина свободного (Т4), соотношения Т3/Т4. Наиболее актуальным в наркологической практике является выявление когорты пациентов, у которых имеется высокий риск рецидива заболевания в первые месяцы после антиалкогольной терапии. С использованием метода логистической регрессии построена прогностическая модель устойчивости ремиссии. Впервые показано, что наиболее значимыми параметрами модели для предсказания неустойчивой ремиссии длительностью до 6 месяцев были коэффициент отношения кортизол/тестостерон, уровень свободных фракций тиреоидных гормонов Т3 и Т4. Продолжение исследований в этом направлении, накопление, уточнение и систематизация данных позволят транслировать информативные комплексы периферических биомаркеров в наркологическую практику для прогноза устойчивости ремиссии и предложить подходы к разработке новых лечебно-реабилитационных мероприятий с целью стабилизации ремиссий у больных алкогольной зависимостью и профилактики ранних рецидивов заболевания.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Администрации Томской области в рамках научного проекта № 18-44-700002.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование было проведено с соблюдением принципов информированного согласия и этических стандартов, разработанных в соответствии с Хельсинской декларацией ВМА, и одобрено Локальным этическим комитетом при НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 112 от 26.06.2018 г.).

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы благодарят Марину Аржаник, доцента кафедры медицинской и биологической кибернетики ФГБОУ ВО «Сибирский медицинский университет» Минздрава России за помощь при анализе данных с привлечением метода логистической регрессии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Евдокимов В.И., Цветкова Т.Н. Феноменология ремиссии и ее особенности у больных патологическими зависимостями (обзор). Вестник психотерапии. 2007. № 20 (25). С. 72–81. Evdokimov VI, Tsvetkova TN. Phenomenology and characteristics of remission in addicts (review). Psychotherapy Bulletin. 2007; 20 (25): 72–81 (in Russian). <https://elibrary.ru/item.asp?id=11624585>
2. Гофман А.Г. Ремиссии у больных алкоголизмом. Вопросы наркологии. 2013. № 4. С. 110–118. Gofman A.G. Remissions in patients with alcoholism. Journal of Addiction Problems. 2013; 4:110–118 (in Russian). <https://elibrary.ru/item.asp?id=20159402><https://elibrary.ru/item.asp?id=20159402>
3. Mertens JR, Kline-Simon AH, Delucchi KL, Moore C, Weisner CM. Ten-year stability of remission in private alcohol and drug outpatient treatment: non-problem users versus abstainers. Drug Alcohol Depend. 2012;125(1-2):67-74. doi:10.1016/j.drugalcdep.2012.03.020
4. Maisto SA, Hallgren KA, Roos CR, Witkiewitz K. Course of remission from and relapse to heavy drinking following outpatient treatment of alcohol use disorder. Drug Alcohol Depend. 2018 Jun 1;187:319-326. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.03.011. Epub 2018 Apr 16. PMID: 29705545; PMCID: PMC5959805.
5. Винникова М.А. Ремиссии при синдроме зависимости: возможности формирования, этапы течения, клинические формы. Вопросы наркологии. 2017. № 4–5. С. 83–102. Vinnikova MA. Remissions in drug dependence syndrome: possibilities of onset, stages of the course, and clinical patterns. Journal of Addiction Problems. 2017;4–5:83-102 (in Russian). <https://elibrary.ru/item.asp?id=30103933>
6. Parthasarathy R, Kattimani S, Sridhar MG. Oxidative stress during alcohol withdrawal and its relationship with withdrawal severity. Indian J Psychol Med. 2015 Apr-Jun;37(2):175-80. doi: 10.4103/0253-7176.155617. PMID: 25969603; PMCID: PMC4418250.

7. Бохан Н.А., Прокопьева В.Д., Иванова С.А., Ветлугина Т.П., Епимахова Е.В., Плотноков Е.В., Ярыгина Е.Г., Бойко А.С. Окислительный стресс и его коррекция у больных алкогольной зависимостью (итоги исследований в НИИ психического здоровья Томского НИМЦ). Вопросы наркологии. 2018. № 3 (163). С. 27-59. Bokhan NA, Prokopyeva VD, Ivanova SA, Vetlugina TP, Epimakhova EV, Plotnikov EV, Yarygina EG, Boyko AS. Oxidative stress and its correction in patients with alcohol dependence: results from research at Mental Health Research Institute of Tomsk National Research Medical Center. *Journal of Addiction Problems*. 2018;3(163):27-59 (in Russian). <https://elibrary.ru/item.asp?id=32849844><https://elibrary.ru/item.asp?id=32849844>
8. Бохан Н.А., Иванова С.А. Окислительный стресс при алкоголизме: возможности метаболической коррекции на этапе формирования ремиссии. Наркология. 2010. Т. 9, № 10 (106). С. 45-49. Bokhan NA, Ivanova SA. Oxidative stress in alcoholism: opportunities of metabolic correction on the stage of remission's formation. *Narcology*. 2010;9,10(106):45-49.
9. Rachdaoui N, Sarkar DK. Pathophysiology of the Effects of Alcohol Abuse on the Endocrine System. *Alcohol Res*. 2017;38(2):255-276. PMID: 28988577; PMID: PMC5513689.
10. Becker HC. Influence of stress associated with chronic alcohol exposure on drinking. *Neuropharmacology*. 2017 Aug 1;122:115-126. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.04.028. Epub 2017 Apr 19. PMID: 28431971; PMID: PMC5497303.
11. Стояк В.А., Жернова Е.В., Бохан Н.А., Иванова С.А. Кортизол, дегидроэпиандростерон сульфат и их соотношение у больных алкоголизмом Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2010. № 4 (61). С. 88-90. Stoyak VA, Zhernova EV, Bokhan NA, Ivanova SA. Cortisol, dehydroepiandrosterone sulphate and their correlation in alcoholic patients. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2010;4(61):88-90 (in Russian).
12. Wemm SE, Sinha R. Drug-induced stress responses and addiction risk and relapse. *Neurobiol Stress*. 2019 Feb 1;10:100148. doi: 10.1016/j.ynstr.2019.100148. PMID: 30937354; PMID: PMC6430516.
13. Erol A, Ho AM, Winham SJ, Karpyak VM. Sex hormones in alcohol consumption: a systematic review of evidence. *Addict Biol*. 2019 Mar;24(2):157-169. doi: 10.1111/adb.12589. Epub 2017 Dec 27. PMID: 29280252; PMID: PMC6585852.
14. Chen CH, Pan CH, Chen CC, Huang MC. Increased oxidative DNA damage in patients with alcohol dependence and its correlation with alcohol withdrawal severity. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011 Feb;35(2):338-44. doi: 10.1111/j.1530-0277.2010.01349.x. Epub 2010 Nov 10. PMID: 21070251.
15. Wu SY, Chen CY, Huang TL, Tsai MC. Brain-derived neurotrophic factor and glutathione peroxidase as state biomarkers in alcohol use disorder patients undergoing detoxification. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(17):e19938. doi:10.1097/MD.00000000000019938
16. Ветлугина Т.П., Бохан Н.А., Лобачева О.А., Никитина В.Б., Мандель А.И., Кисель Н.И.; ФГБНУ «НИИ психического здоровья» Томский НИМЦ. Способ прогнозирования длительности терапевтической ремиссии при алкогольной зависимости. Патент № 2726409 РФ С1. № 2019143405; Заявл. 19.12.2019; Опубл. 14.07.2020, Бюл. № 20. Vetlugina TP, Bokhan NA, Lobacheva OA, Nikitina VB, Mandel AI, Kisel NI. A method for predicting the duration of therapeutic remission in alcohol dependence. Patent no. 2726409 RF C1. No. 2019143405; Appl. 12/19/2019; Publ. 07/14/2020, Bul. no. 20.
17. Oyola MG, Handa RJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress*. 2017 Sep;20(5):476-494. doi: 10.1080/10253890.2017.1369523. Epub 2017 Aug 31. PMID: 28859530; PMID: PMC5815295.

Поступила в редакцию 18.04.2021
Утверждена к печати 28.05.2021

Ветлугина Тамара Парфеновна, д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии, руководитель отдела биологической психиатрии и наркологии. ResearcherID C-2144-2012. Author ID Scopus 6603120359. ORCID iD 0000-0003-2068-0931. AuthorID РИНЦ 137410. SPIN-код РИНЦ 4237-1873.

Прокопьева Валентина Даниловна, д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии. ResearcherID J-1713-2017. Author ID Scopus 6601960775. ORCID iD 0000-0002-4811-984X. AuthorID РИНЦ 123653. SPIN-код РИНЦ 8927-5645. valyaprok@mail.ru

Никитина Валентина Борисовна, д.м.н., заведующая лабораторией клинической психонейроиммунологии и нейробиологии. ResearcherID B-9926-2012. Author ID Scopus 55640240200. ORCID iD 0000-0002-1644-770X. AuthorID РИНЦ 154172. SPIN-код РИНЦ 3687-7727. valentina08@sibmail.com

Лобачева Ольга Анатольевна, д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии. ResearcherID C-2151-2012J-1783-2017. Author ID Scopus 26421227200. ORCID iD 0000-0002-7477-6296. AuthorID РИНЦ 614395. SPIN-код РИНЦ 9442-6470. oalobacheva@mail.ru

Ярыгина Екатерина Григорьевна, к.б.н., научный сотрудник лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии. ResearcherID J-1738-2017. Author ID Scopus 57118033000. ORCID iD 0000-0003-1047-2231. AuthorID РИНЦ 138872. SPIN-код РИНЦ 4276-8759. yr.kat@mail.ru

Мандель Анна Исаевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения аддиктивных состояний. ResearcherID J-1692-2017. Author ID Scopus 57197930313. ORCID iD 0000-0002-6020-6604. AuthorID РИНЦ 152393. anna-mandel@mail.ru

Кисель Наталья Игоревна, к.м.н., заведующая четвертым клиническим наркологическим отделением.

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

UDC 616-092.6:616.89-008.441.13:577.171.5:571.121.7:343.225.3

For citation: Vetlugina T.P., Prokopieva V.D., Nikitina V.B., Lobacheva O.A., Yarygina E.G., Mandel A.I., Kisel N.I. Search for biological factors associated with the stability of therapeutic remission in alcohol dependence. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2021; 2 (111): 5–12. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2021-2\(111\)-5-12](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2021-2(111)-5-12)

Search for biological factors associated with the stability of therapeutic remission in alcohol dependence

Vetlugina T.P., Prokopieva V.D., Nikitina V.B., Lobacheva O.A., Yarygina E.G., Mandel A.I., Kisel N.I.

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

ABSTRACT

Patients and Methods. The study included 89 male alcoholic patients with different duration of therapeutic remission. Endocrine regulation factors were determined in blood serum by the concentration of hormones (cortisol, testosterone, thyroid stimulating hormone – TSH, free triiodothyronine – T3, free thyroxine – T4) by enzyme immunoassay. Oxidative stress factors were determined in blood plasma by the concentration of carbonylated proteins using 2,4-dinitrophenylhydrazine and LPO products using thiobarbituric acid. Control – blood serum and plasma of 38 healthy male subjects. To construct a predictive model of remission stability, the method of logistic regression was used. **Results.** In patients with alcohol dependence, an increase in the concentration of cortisol, testosterone, carbonylated proteins, TBA-reactive products, the ratio of cortisol / testosterone, and a decrease in the levels of thyroid hormones were found. The predictive model showed that the most sensitive parameters for predicting unstable remission are the cortisol / testosterone ratio and the level of free fractions of thyroid hormones T3 and T4. **Conclusion.** The informative biological indicators for predicting the stability of therapeutic remission in patients with alcoholism were revealed.

Keywords: hormone, carbonylated protein, TBK-reactive product, alcohol dependence, remission.

Received April 18.2021

Accepted May 28.2021

Vetlugina Tamara P., DSc, Prof., lead researcher, Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Head of the Department of Biological Psychiatry and Narcology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. Researcher ID C-2144-2012. Author ID Scopus 6603120359. ORCID iD 0000-0003-2068-0931. Author ID RSCI 137410. SPIN code RSCI 4237-1873.

Prokopieva Valentina D., DSc, lead researcher, Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID J-1713-2017. Author ID Scopus 6601960775. ORCID iD 0000-0002-4811-984X. AuthorID РИНЦ 123653. SPIN-код РИНЦ 8927-5645. valyaprok@mail.ru

Nikitina Valentina B., MD, Head of the Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian

Federation. ResearcherID B-9926-2012. Author ID Scopus 55640240200. ORCID iD 0000-0002-1644-770X. Author ID RSCI 154172. SPIN-code RSCI 3687-7727. valentina08@sibmail.com

Lobacheva Olga A., DSc, lead researcher, Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID C-2151-2012J-1783-2017. Author ID Scopus 26421227200. ORCID iD 0000-0002-7477-6296. AuthorID РИНЦ 614395. SPIN-код РИНЦ 9442-6470. oalobacheva@mail.ru

Yarygina Ekaterina G., PhD, researcher, Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID J-1738-2017. Author ID Scopus 57118033000. ORCID iD 0000-0003-1047-2231. AuthorID РИНЦ 138872. SPIN-код РИНЦ 4276-8759. yr.kat@mail.ru

Mandel Anna I., MD, Prof., lead researcher, Department of Addictive States, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID J-1692-2017. Author ID Scopus 57197930313. ORCID iD 0000-0002-6020-6604. AuthorID РИНЦ 152393. anna-mandel@mail.ru

Kisel Natalia I., PhD, Head of the Forth Clinical Narcological Unit, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.



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