

## **РОЛЬ БИОМАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ**

**Гришенкова Л.Н.**

*к. м. н., доцент, заведующий лабораторией клинической морфологии,  
молекулярной генетики и канцерогенеза государственного учреждения «РНПЦ  
онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н.Александрова»  
lgrish@gmail.com;*

**Борисевич С.Н.**

*кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры биоорганической химии  
учреждения образования «Белорусский государственный медицинский  
университет», г. Минск, Беларусь  
Svetlana-2308@yandex.by;*

*В статье рассмотрены современные возможности лабораторной диагностики злоупотребления алкоголем. Приводится характеристика традиционных непрямых биомаркеров с узким временным диагностическим окном действия, уровень которых может повышаться при различных патологических процессах; прямых биомаркеров, реагирующих только на поступление этанола в организм; и ряда относительно новых кандидатов в биомаркеры или компоненты панелей биомаркеров. Среди всех таких биомаркеров наиболее перспективным представляется определение фосфатидилэтанола ввиду его высокой диагностической чувствительности и специфичности, а также возможности включаться в компоненты клеточных мембран, характерно изменяя их структурно-функциональные свойства.*

**Ключевые слова:** *хроническая алкогольная интоксикация; биомаркеры; диагностика*

## **ROLE OF THE BIOMARKERS IN DIAGNOSTICS OF CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION**

**Grishenkova L.N.**

*Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Laboratory of  
Clinical Morphology, Molecular Genetics and Carcinogenesis of the State  
Institution «Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical  
Radiology»*

*lgrish@gmail.com;*

**Borisevitch S.N.**

*Candidate of Pharmacy, Associate Professor of the Department of Bioorganic  
Chemistry of the Educational Institution «Belarusian State Medical University»,  
Minsk, Belarus*

*Svetlana-2308@yandex.by;*

*In the article, there are discussed the modern possibilities of laboratory diagnostics of alcohol abuse. There is given the characteristics of traditional indirect biomarkers with a narrow time window of detection, the level of which can increase in*

*various pathological processes; direct biomarkers that react only to the intake of ethanol; a number of relatively new "candidates" for biomarkers or components of biomarker panels. Among all the used biomarkers, the most promising is the determination of phosphatidylethanol due to its high diagnostic sensitivity and specificity, as well as the ability to be included in the components of cell membranes, changing their structural and functional properties.*

**Keywords:** *chronic alcohol intoxication; biomarkers; diagnostic*

Расстройства здоровья, связанные с употреблением алкоголя, представляют собой одну из важных проблем современной практической медицины вследствие критического характера влияния изучаемой патологии на демографическую безопасность нации [1-3]. Несмотря на определенные позитивные тенденции в развитии алкогольной ситуации в последние годы, Республика Беларусь относится к странам с высоким уровнем потребления алкоголя, заболеваемости наркологическими расстройствами алкогольного спектра и алкоголь-ассоциированной смертности [4,5]. В докладе экспертов ВОЗ хроническая алкогольная интоксикация, наряду с острой алкогольной интоксикацией и алкогольной зависимостью, рассматривается как один из трех основных механизмов нанесения вреда в результате употребления алкогольных напитков [6].

Демографический резерв в снижении алкогольных потерь заключается в целенаправленном воздействии на их предотвратимые причины. Для оценки реального вклада алкогольного фактора в социально-демографическую ситуацию и выработки мер по преодолению негативных последствий для здоровья населения важна своевременная и достоверная информация о масштабах и тенденциях явления. Однако выявление расстройств здоровья, связанных с систематическим злоупотреблением алкоголем, до возникновения соматических осложнений алкоголизма и его социальных последствий представляет определенные трудности. Алкоголь-ассоциированная патология внутренних органов характеризуется нозологической гетерогенностью и может иметь различные клинические варианты – от бессимптомных и латентных форм, до прогностически неблагоприятных и тяжелых [7]. Постановка диагноза алкоголь-ассоциированных заболеваний, как прижизненного, так и постмортального, нередко осложняется и полным отсутствием сведений о количестве и частоте употреблявшегося индивидуумом алкоголя. Следовательно, для выявления злоупотребляющих алкоголем лиц очень важно располагать объективными и надежными лабораторными диагностическими методами, основывающимися на комплексной оценке показателей метаболизма этанола.

Лабораторные тесты, используемые для обнаружения вызванных употреблением спиртных напитков изменений в организме и регистрируемые объективными методами исследования, принято называть биологическими маркерами (биомаркерами) алкоголизации. В клинической и лабораторной

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ БИОХИМИИ,  
Минск, 25 января 2022 г.

практике биомаркерами чаще всего называют биохимические маркеры. Биомаркеры употребления этанола подразделяют на *прямые* и *непрямые* [8,9].

*Непрямыми* маркерами считаются различные ферменты, активность которых меняется в ответ на хроническую алкогольную интоксикацию.

Около 92-95% потребленного этанола подвергается биотрансформации путем окисления в печени. Небольшая доля (около 1,5 %) потребленного этанола подвергается неокислительному метаболизму путем конъюгации с глюкуроновой и серной кислотами. Неметабилизованный этанол выводится в незначительных количествах (около 7 %) почками, легкими и кожей [10].

В настоящее время в клинической и судебно-биохимической экспертной практике с диагностической целью широко используется определение активности ряда ферментов. Спектр биохимических тестов, показатели которых отражают изменения в организме, традиционно связанные с опасным употреблением этанола, включает в себя определение активности  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), среднего корпускулярного объема эритроцитов (СКОЭ) и углеводов (карбогидрат-) дефицитного трансферрина (УДТ) [10-13]. Однако полезность их использования в качестве инструментов диагностики злоупотребления алкоголем оказалась значительно ограниченной из-за получения различных результатов в разных популяциях, а также отчасти вследствие относительно низкой чувствительности и специфичности используемых лабораторных тестов (таблица 1).

**Таблица 1.** - Характеристика традиционно используемых непрямых биомаркеров употребления алкоголя [13]

Параметры	Биомаркеры				
	ГГТП	АСТ	АЛТ	СКОЭ	УДТ
Дозозависимый эффект алкоголя	80-200 г/сутки	$\geq 40$ г/сутки	$\geq 40$ г/сутки	$\geq 60$ г/сутки	$\geq 50$ г/сутки
Временное окно детекции	24 ч – 2 недели	3-7 сут	3-7 сут	> 4-6 недель	1-2 недели
Время снижения до нормального уровня	2-6 недель воздержания ( $T_{1/2}$ = 14-26 сут)	2-4 недели воздержания ( $T_{1/2}$ = 12-24 часа)	2-4 недели воздержания ( $T_{1/2}$ = 37-57 часов)	2-4 месяца воздержания	2-3 недели воздержания ( $T_{1/2}$ = 15 сут)

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ БИОХИМИИ,  
Минск, 25 января 2022 г.

Чувствительность для обнаружения чрезмерного употребления алкоголя	37-95%	25-60%	15-40%	40-50%	55-90%
Специфичность	18-93%	47-68%	50-57%	80-90%	92-97%

Традиционно используемые непрямые маркеры употребления алкоголя обладают рядом существенных ограничений, отражая подчас не столько собственно злоупотребление алкоголем, сколько нарушения функции печени и других органов, им обусловленные. Специфичность и чувствительность доступных в настоящее время непрямых биомаркеров употребления алкоголя колеблется в широких пределах – в зависимости от пола, возраста и значительного ряда факторов, изменяющих уровень основного обмена веществ, поэтому при изолированном применении эти тесты не отвечают критериям “идеального маркера”.

*Прямые* маркеры являются метаболитами этанола (ацетальдегид, ацетат) либо продуктами его взаимодействия с различными биологическими молекулами. Концентрация алкоголя в крови также рассматривается как прямой биомаркер его употребления. Прямые биомаркеры не подвержены изменениям при наличии заболеваний печени неалкогольной этиологии. Неокисленные метаболиты этанола, такие как парные соединения – этилглюкуронид (ЭГ), этилсульфат (ЭС), фосфатидилэтанол (ФЭ) и этерифицированные жирные кислоты, позволяют выявлять однократное потребление этанола в течение достаточно длительного времени, при этом окно обнаружения этих метаболитов в значительной степени является дозозависимым. Период их детекции в различных биологических жидкостях может варьировать от 8-12 часов до 28 суток [10]. Краткая характеристика прямых биомаркеров представлена в таблице 2.

**Таблица 2.** - Характеристика прямых биохимических маркеров, используемых в диагностике однократного и хронического употребления алкоголя [8, 14, 15]

Биомаркер / биологическая среда	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Характер употребления алкоголя
Этилглюкуронид / моча	76–89	93–99	Однократное употребление алкоголя в больших дозах
Этилглюкуронид / волосы	81–100	83–98	Хроническое злоупотребление алкоголем
Этилсульфат / моча	82	86	Хроническое злоупотребление алкоголем
Антитела против аддуктов ацетальдегида / плазма крови	65–73	88–94	Хроническое злоупотребление алкоголем
Эстерифицированные жирные кислоты / волосы	100	90	Недавнее употребление алкоголя
Фосфатидилэтанол / плазма крови	97–100	66–100	Хроническое злоупотребление алкоголем

В настоящее время наиболее перспективным прямым маркером алкоголя был признан ФЭ. ФЭ представляет собой аномальный фосфолипид клеточной мембраны, образующийся из фосфатидилхолина при участии фосфолипазы D только в присутствии этанола: в норме фосфатидилхолин превращается в фосфатидную кислоту [16]. По сравнению с другими маркерами он обеспечивает длительное окно детекции благодаря его аккумуляции в крови. В клинических исследованиях это соединение обнаруживалось в крови хронических алкоголиков в срок до 28 суток после употребления алкоголя [17].

В отличие от традиционных непрямых биомаркеров, используемых для диагностики хронического чрезмерного употребления алкоголя, концентрация ФЭ в крови не зависит от возраста, пола, употребления лекарственных препаратов, сопутствующих заболеваний. В отличие от ЭГ или ЭС, концентрация ФЭ не изменяется при случайном воздействии этанола, содержащегося, например, в жидкости для полоскания рта или антибактериальном средстве для очистки рук [17].

Оптимальным методом для анализа ФЭ в настоящее время является высокоэффективная жидкостная хроматография – тандемная масс-

спектрометрия в различных модификациях [9,18]. Таким образом, к настоящему времени определение уровня ФЭ, способного включаться в компоненты клеточных мембран, характерно изменяя их структурно-функциональные свойства, представляется наиболее точным и объективным методом диагностики злоупотребления алкоголем.

В качестве биомаркеров потребления этанола изучаются также β-гексозаминидаза, индекс сиаловые кислоты / аполипопротеин J в плазме, общее содержание сиаловых кислот в сыворотке крови, сальсолинол, долихол, циркулирующие цитокины [13]. Мощным инструментом в открытии и валидации сложных новых панелей биомаркеров злоупотребления алкоголем могут стать протеомные методы исследования.

Следует ожидать, что наибольшая информативность исследования может быть достигнута с использованием панели (комбинации) биомаркеров различной молекулярной природы, обладающих высокой диагностической чувствительностью, специфичностью и прогностической ценностью. Одновременное использование нескольких биохимических показателей, составляющих метаболический профиль хронической алкогольной интоксикации, будет являться надежным вспомогательным критерием для ее объективной диагностики.

### Список литературы

1. Мониторинг ситуации и общественного ущерба, связанных с употреблением алкогольных напитков: методическое руководство / А.С. Медведев [и др.] // Минск: Ковчег, 2013 – 222с.
2. Клиническая патоморфология и танатогенез различных форм алкогольной интоксикации /А.Л.Павлов [ и др.] // Судебно-медицинская экспертиза.– 2018. — Т. 61, № 3. – С. 11-14.
3. Опыт российских регионов в выявлении проблем алкогольного спектра в первичном звене здравоохранения и взаимодействие с психиатрами-наркологами / Т.В. Клименко [и др.] // Профилактическая медицина. – 2019.– Т.22, № 4.–С.85-90.
4. Потребление алкоголя в Республике Беларусь: медико-социальные и социально-экономические аспекты /А.А.Кралько [и др.] // Минск:Колорград, 2018.– 180с.
5. Разводовский, Ю.Е. Вклад алкоголя в гендерные различия уровня общей смертности в России и Беларуси / Ю.Е.Разводовский, А.В.Немцов // Вопросы наркологии. – 2020.– Т.189, №6.– С. 60-69.
6. WHO Global status report on alcohol and health 2018 [Electronic resource]. – Geneva: World Health Organization. – 2018. – 472 p. – Mode of access:

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274603/9789241565639-eng.pdf?ua=1> – Date of access: 29.11.2021.

7. Иванец, Н.Н. Наркология: национальное руководство / Н.Н.Иванец, М.А.Винникова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 704 с.
8. Разводовский, Ю.Е. Биохимические маркеры алкогольной зависимости / Ю.Е. Разводовский // Наркология. – 2020. – №1. – С. 85-92.
9. Фосфатидилэтанол как биомаркер злоупотребления алкоголем / А.Е. Петухов [и др.] // Наркология. – 2017. – № 2 – С. 42–47.
10. Maenhout, T.M., De Buyzere M.L., Delanghe J.R. Non-oxidative ethanol metabolites as a measure of alcohol intake/ Т.М.Маenhout, М.Л.Де Buyzere, J.R. Delanghe // Clinica Chimica Acta.– 2013.– Vol. 415.–P. 322-329.
11. Чернобровкина, Т.В. Энзимопатии при алкоголизме / Т.В. Чернобровкина // Киев. Здоровья, 1992. – 309 с.
12. Peterson, K. Biomarkers for alcohol use and abuse - a summary / K. Peterson // Alcohol Res Health. – 2004. – Vol. 28. – P. 30-37.
13. Biomarkers of alcohol misuse: recent advances and future prospects / I. Jastrzebska [et al.] // Gastroenterology Review. – 2016. – Vol.11, №2 – P.78-89.
14. Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver diseases: 2019 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases / D.W. Crabb [et al.] // Hepatology – 2020 –Vol.71, № 1– P.306-333.
15. Diagnostic performance of ethyl glucuronide in hair for the investigation of alcohol drinking behavior: a comparison with traditional biomarkers/ Н.Кharbouche [et. al.] //International journal of legal medicine.2012.– Vol. 126, №2.– P. 243-250.
16. Aradottir, S. Phosphatidylethanol formation and degradation in human and rat blood / S. Aradottir, K. Moller, C. Alling // Alcohol Alcohol. – 2004. – Vol. 39. – P. 8-13.
17. Phosphatidylethanol: normalization during detoxification, gender aspects and correlation with other biomarkers and self-reports / F.M. Wurst [et al.] // Addict Biol. – 2010. – Vol. 15. – P. 88-95.
18. Determination of phosphatidylethanol 16: 0/18: 1 in whole blood by 96-well supported liquid extraction and UHPLC-MS/MS /T.Berg [et al.] //Journal of clinical laboratory analysis.– 2019. – Vol. 33, № 1. – P.e22631.
19. Gorini, G. Proteomic approaches and identification of novel therapeutic targets for alcoholism / G. Gorini, RA. Harris, RD. Mayfield // Neuropsychopharmacology. – 2014. – Vol. 39. – P. 104-130.