

ПОКАЗАТЕЛИ НЕЙРОХИМИЧЕСКОЙ ДИСРЕГУЛЯЦИИ ПРИ ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИИ АЛКОГОЛЕМ

Абдул А.К., Казачок А.В.

Абдул А.К.

*Научный сотрудник Научно-исследовательского института эксперимен-
тальной и клинической медицины
УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Беларусь
anastasiaabdul18@mail.ru*

Казачок А.В.

¹*Младший научный сотрудник Научно-исследовательского института
экспериментальной и клинической медицины
УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Беларусь*

²*Заместитель главного врача по организационно-методической работе
учреждения здравоохранения «Минский областной клинический центр
«Психиатрия-наркология»,
г. Минск, Беларусь
zam_glvr_otko@tokc.by*

*В статье представлены результаты исследования показателей нейрохи-
мической дисрегуляции у лиц с пагубным употреблением алкоголя (F10.1) и с син-
дромом зависимости (F10.2) по сравнению с контрольной группой. Установлено
статистически значимое снижение концентраций ФНО- α и ИЛ-10 в обеих груп-
пах пациентов относительно контроля, а также статически значимое увеличе-
ние уровня ИЛ-13 в группе F10.2 по сравнению с F10.1. У пациентов группы F10.1
выявлено повышение концентрации фосфорилированного Тау-белка (pTAU) по
сравнению с контролем. Выявлено преобладание аутоантител к GFAP и MBP
над содержанием соответствующих антигенов, что свидетельствует о фор-
мировании иммунного ответа. Полученные данные отражают нарушения в си-
стеме нейровоспалительных и нейрохимических маркеров при злоупотреблении
алкоголем.*

Ключевые слова: *нейроспецифические белки; цитокины; антитела; зло-
употребление*

INDICATORS OF NEUROCHEMICAL DYSREGULATION IN ALCOHOL ABUSE

Abdul A.K.

*Research fellow, Research Institute of Experimental and Clinical Medicine,
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus
anastasiaabdul18@mail.ru*

Kazachok A.V.

- 1. Junior Research fellow, Research Institute of Experimental and Clinical
Medicine, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus*
- 2. Deputy chief physician for organizational and methodological work, Minsk
Regional Clinical Center "Psychiatry-Narcology", Minsk, Belarus
zam_glvr_omko@mokc.by*

This article presents the results of a study of neurochemical dysregulation indices in individuals with harmful alcohol use (F10.1) and alcohol dependence syndrome (F10.2) compared to the control group. A statistically significant decrease in TNF- α and IL-10 concentrations was found in both patient groups relative to the control group, as well as a statistically significant increase in IL-13 levels in the F10.2 group compared to the F10.1 group. Patients in the F10.1 group showed an increase in phosphorylated Tau (pTAU) concentrations compared to the control group. A predominance of autoantibodies to GFAP and MBP over the corresponding antigens was revealed, indicating the development of an immune response. The findings reflect disturbances in the system of neuroinflammatory and neurochemical markers associated with alcohol abuse.

Key words: *neurospecific proteins; cytokines; antibodies; alcohol abuse*

Введение. Хроническое употребление алкоголя представляет собой серьезную медико-социальную проблему, обусловленную его полиорганным токсическим действием [1,2]. Патогенез алкогольной зависимости неразрывно связан с развитием атрофических и дегенеративных изменений головного мозга [3]. Ключевым звеном данных нарушений выступает длительное воздействие этанола, которое приводит к нарушению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [1,4]. Следствием этого процесса является развитие нейровоспаления, активация микроглии и дисбаланс цитокинового каскада [2,3].

Биомаркеры активации нейроглии — специфические молекулы, экспрессия которых повышается при нейровоспалительных процессах и повреждениях центральной нервной системы (ЦНС), что указывает на переход микроглии и астроцитов в реактивное состояние [3,5]. К числу таких маркеров относят глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), отражающий степень астроглиоза, а также провоспалительные цитокины (интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), ФНО- α), секретируемые активированной микроглией [5,6]. Помимо этого, важным индикатором повреждения нервной ткани выступает общий белок миелина (МВР) — структурный компонент миелиновых оболочек, изменение концентрации которого в

биологических жидкостях свидетельствует о демиелинизации [4]. В условиях повышенной проницаемости ГЭБ возможно формирование аутоиммунного ответа к компонентам нервной ткани, что может оцениваться по уровню антител к GFAP и МВР [3]. В последние годы также активно изучается роль фосфорилированного тау-белка (pTAU) как маркера нейродегенерации и когнитивных нарушений [7]. В связи с этим исследование широкого спектра нейрохимических показателей у лиц с разной степенью алкогольной зависимости является актуальным направлением медико-биологических наук [1,2,6].

Цель исследования: изучить показатели нейрохимической дисрегуляции у лиц с синдромом зависимости от алкоголя и пагубным употреблением алкоголя.

Материалы и методы. В исследование включено 130 пациентов, состоящих на наркологическом учёте в учреждении здравоохранения «Минский областной клинический центр «Психиатрия-наркология». Включение пациентов в исследование осуществлялось в соответствии со следующими критериями: верифицированные по МКБ-10 диагнозы F10.2 «синдром зависимости от алкоголя» и F10.1 «употребление алкоголя с пагубными последствиями»; наличие письменного информированного согласия; отсутствие в анамнезе черепно-мозговых травм, органических заболеваний головного мозга, неврологических, аутоиммунных, онкологических патологий, иных психических расстройств; отсутствие в течение 1 месяца до взятия биологического материала клинико-лабораторных проявлений острых и хронических инфекционных заболеваний, явных признаков аллергических процессов; отсутствие травм и оперативных вмешательств, а также терапии психотропными препаратами в течение последних 6 месяцев.

Группа с синдромом алкогольной зависимости (F10.2) представлена 75 пациентами в возрасте от 20 до 40 лет (средний возраст 32 ± 5 лет). Период от последнего употребления алкоголя составлял не менее 7 дней и соответствовал по медиане 30 (20–60) дней. Диагноз верифицировался при наличии у пациентов на протяжении месяца или периодически повторяющихся в течение 12 месяцев трёх или более следующих критериев: непреодолимое желание употребить алкоголь, затруднённый контроль приёма, абстинентный синдром, признаки толерантности, прогрессирующее пренебрежение альтернативными удовольствиями, продолжение употребления, несмотря на очевидные пагубные последствия.

Группа пациентов, употребляющих алкоголь с вредными последствиями (F10.1), включила 55 лиц (средний возраст 32 ± 4 года), у которых употребление алкоголя причиняло вред физическому или психическому здоровью, при этом отсутствовали признаки синдрома зависимости.

Группа сравнения состояла из 30 здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу, которые по данным анамнеза не имели психических и поведенческих расстройств, в том числе связанных с употреблением психоактивных веществ, у них отсутствовали черепно-мозговые травмы, неврологические, аутоиммунные, онкологические патологии, клинико-лабораторные признаки острых и хронических

инфекций, аллергические патологии, а также травмы и оперативные вмешательства в течение последних 6 месяцев.

Концентрацию исследуемых маркёров в плазме крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем производства «FineTest» и «Sunredbio» (КНР), а также «ВекторБест» (РФ). Результаты регистрировали на микропланшетном спектрофотометре Multiskan SkyHigh («Thermo Scientific», Финляндия).

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, США). Проверку нормальности распределения выполняли с помощью критерия Шапиро-Уилка; полученные данные не соответствовали закону нормального распределения, что позволило применить непараметрические методы. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й ÷ 75-й процентиля). Для оценки различий между двумя независимыми группами использовали U-критерий Манна-Уитни. Для анализа зависимых выборок (сравнение антиген-аутоантитело) применяли критерий Уилкоксона. Для оценки взаимосвязи между показателями использовали ранговый корреляционный анализ Спирмена. Критический уровень значимости принимали равным 0,05.

Результаты. В ходе исследования были изучены уровни GFAP, MBP, аутоантител к ним, pTAU, а также цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13).

Цитокиновый профиль пациентов, злоупотребляющих алкоголем.

Анализ цитокинов показал разнонаправленные изменения. Концентрация ИЛ-1 β во всех трёх группах находилась в близких пределах: в группе F10.2 — 0,95 (0,73-1,1) пг/мл; в группе F10.1 — 0,98 (0,80-1,46) пг/мл; в контроле — 0,90 (0,73-1,08) пг/мл ($p > 0,05$). По уровню ИЛ-4 статистически значимых различий также не выявлено ($p > 0,05$).

В отношении ФНО- α выявлено статистически значимое снижение в обеих группах пациентов по сравнению с контролем. В группе F10.2 медиана составила 1,28 (0,8-1,56) пг/мл ($p = 0,008$, $U = 369,0$); в группе F10.1 — 1,1 (0,77-1,39) пг/мл ($p = 0,003$, $U = 200,5$); в контроле — 1,65 (1,36-1,86) пг/мл. Различия между группами пациентов не достигли статистической значимости.

Уровень ИЛ-10 был резко снижен у пациентов: F10.2 — 0,53 (0,39-2,5) пг/мл; F10.1 — 0,62 (0,45-2,71) пг/мл; группа контроля — 2,22 (2,18-2,72) пг/мл. Различия были статистически значимы как для группы F10.2 по сравнению с контролем ($p < 0,001$, $U = 240,0$), так и для группы F10.1 относительно контроля ($p = 0,004$, $U = 190,5$).

Концентрация ИЛ-13 оказалась выше в группе F10.2 по сравнению с F10.1: 0,49 (0,13-2,4) пг/мл и 0,12 (0,1-0,15) пг/мл соответственно ($p = 0,003$, $U = 338,5$). В группе здоровых доноров уровень ИЛ-13 составил 0,16 (0,09–0,45) пг/мл, статистически значимых различий с пациентами не выявлено.

Содержание нейронных и глиальных биомаркеров и антител к ним в плазме пациентов, злоупотребляющих алкоголем.

Концентрация рТАУ в плазме составила: в группе здоровых лиц – 5,4 (4,9-6,0) пг/мл; в группе F10.2 – 6,45 (4,8-8,9) пг/мл; в группе F10.1 – 7,69 (5,33-13,3) пг/мл. У пациентов F10.1 выявлено статистически значимое повышение рТАУ по сравнению с контролем ($p=0,005$). В группе F10.2 наблюдалась тенденция к увеличению ($p>0,05$). Межгрупповое сравнение также показало более высокие значения рТАУ у лиц с пагубным употреблением алкоголя по сравнению с пациентами с синдромом зависимости ($p<0,05$).

Концентрация МВР в группе F10.2 составила 0,31 (0,24-0,36) нг/мл; в группе F10.1 – 0,26 (0,22-0,36) нг/мл; в группе контроля – 0,35 (0,3-0,45) нг/мл. Обнаружено достоверное снижение МВР у пациентов обеих групп по сравнению со здоровыми: для F10.2 $U=590,5$, $p=0,02$; для F10.1 $U=331,0$, $p=0,003$. При сравнительном анализе связанных пар «антиген–аутоантитело» установлено статистически значимое преобладание уровня аутоантител над содержанием соответствующих белков. В группе F10.2 различия для пары МВР/anti-МВР составили $Z=4,93$ ($p<0,001$), для пары GFAP/anti-GFAP – $Z=4,9$ ($p<0,001$). В группе F10.1 также выявлено значимое превышение anti-МВР над МВР ($Z=4,62$; $p<0,001$) и anti-GFAP над GFAP ($Z=4,3$; $p<0,001$).

Корреляционный анализ выявил сильные положительные связи между уровнем белка и соответствующими аутоантителами: для МВР и anti-МВР $r=0,94$ ($p<0,001$), для GFAP и anti-GFAP $r=0,62$ ($p<0,001$) в группе F10.2; в группе F10.1 – $r=0,66$ и $r=0,63$ ($p<0,001$). Также обнаружена значимая положительная корреляция между антителами к разным нейроантигенам (anti-GFAP и anti-МВР): в группе F10.2 $r=0,72$, в группе F10.1 $r=0,55$ ($p<0,05$). Это может свидетельствовать о формировании скоординированного иммунного ответа на фоне хронического нейровоспаления и повреждения ГЭБ.

Полученные данные демонстрируют сложную, разнонаправленную дисрегуляцию иммуно-нейрохимических показателей при злоупотреблении алкоголем. Снижение провоспалительного ФНО- α может быть следствием иммунной толерантности, развивающейся при хронической эндотоксемии [1, 9].

Дефицит противовоспалительного ИЛ-10 хорошо описан при алкоголизме: алкоголь подавляет продукцию ИЛ-10 моноцитами, что ведёт к хроническому воспалению и иммунодефициту [3]. Сочетание низкого ФНО- α и низкого ИЛ-10 создаёт нестабильный иммунный фон, что может способствовать хронизации воспаления и снижению противоинфекционной защиты. Повышение ИЛ-13 в группе F10.2 по сравнению с F10.1 может отражать переключение на альтернативный путь активации макрофагов (M2), ассоциированный с фиброзом и ремо-

делированием тканей, что ранее описано Zhang и соавторами (2019) при алкогольном поражении печени [8]. Это повышение коррелирует с тяжестью зависимости, что позволяет рассматривать ИЛ-13 как потенциальный маркер перехода от пагубного употребления к синдрому.

Повышение pTAU в группе F10.1 (пагубное употребление) и его нормализация (или тенденция к меньшему росту) в группе F10.2 может отражать острое токсическое действие этанола на цитоскелет нейронов на ранних этапах и возможную адаптацию при длительной зависимости. Это согласуется с данными о том, что умеренные дозы алкоголя вызывают гиперфосфорилирование тау в гиппокампе, тогда как хроническая интоксикация может приводить к истощению этого механизма [5].

Снижение МВР у пациентов (особенно в группе F10.1) говорит о возможном повреждении миелиновых оболочек. Подобные результаты были получены в исследовании на животных (Alfonso-Loeches et al., 2012), где показано, что этанол снижает экспрессию МВР в префронтальной коре [4, 6,10].

Обнаруженное преобладание аутоантител над белками-антигенами при высоких корреляциях между ними формирует картину скоординированного аутоиммунного ответа, что, вероятно, обусловлено хроническим повреждением ГЭБ и постоянным поступлением нейроантигенов в кровоток. Ye и соавторы (2025) в своем обзоре также подчёркивают, что активация микроглии при алкоголизме ведёт к высвобождению антигенов и последующей продукции антител [3]. Таким образом, данное исследование вносит вклад в понимание нейрохимической дисрегуляции при злоупотреблении алкоголем, отражая разнонаправленный характер изменений, которые зависят от стадии процесса.

Выводы. У лиц с синдромом алкогольной зависимости (F10.2) и пагубным употреблением алкоголя (F10.1) выявлено статистически значимое снижение уровня провоспалительного цитокина ФНО- α и противовоспалительного цитокина ИЛ-10 по сравнению с контролем. Уровень ИЛ-13 в группе F10.2 был достоверно выше, чем в группе F10.1, что может служить дифференциальным маркером тяжести расстройства. Концентрация фосфорилированного тау-белка (pTAU) повышена только в группе пагубного употребления алкоголя (F10.1), что может указывать на различия в нейродегенеративных изменениях при разной длительности и интенсивности употребления алкоголя. Содержание основного белка миелина (МВР) снижено в обеих группах пациентов, причём более выражено в группе F10.1. Вероятными механизмами являются прямое нейротоксическое действие этанола и его метаболитов, оксидативный стресс, хроническое нейровоспаление, а также нарушение метаболических процессов, регулирующих синтез и утилизацию миелина. Установлено значимое преобладание аутоантител к GFAP и МВР над соответствующими антигенами, а также сильные корреляционные связи между ними, что свидетельствует о формировании иммунного ответа на фоне нарушения гематоэнцефалического барьера. Полученные данные

подтверждают концепцию воспаления и сложной нейрохимической дисрегуляции при злоупотреблении алкоголем, что требует дальнейшего изучения в рамках поиска биомаркеров формирования алкогольной зависимости.

Список литературы

1. Leclercq, S. Intestinal permeability, gut-bacterial dysbiosis, and behavioral markers of alcohol-dependence severity / S. Leclercq, S. Matamoros, P.D. Cani [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2014. – Vol. 111, № 42. – P. E4485–E4493.
2. Crews, F.T. Mechanisms of neuroimmune gene induction in alcoholism / F.T. Crews, R.P. Vetreno // Psychopharmacology. – 2016. – Vol. 233, № 9. – P. 1543–1557.
3. Ye, J.-H. Neuroimmune Mechanisms in Alcohol Use Disorder: Microglial Modulation and Therapeutic Horizons / J.-H. Ye, W. Zuo, F. Chaudhry [et al.] // Psychoactives. – 2025. – Vol. 4, № 3. – P. 1–28.
4. Alfonso-Loeches, S. Gender differences in alcohol-induced neurotoxicity and brain damage / S. Alfonso-Loeches, M. Pascual, C. Guerri // Neurotoxicology. – 2012. – Vol. 33, № 5. – P. 1112–1125.
5. Szabo, G. A recent perspective on alcohol, immunity, and host defense / G. Szabo, P. Mandrekar // Alcohol Clin. Exp. Res. – 2009. – Vol. 33, № 2. – P. 220–232.
6. Domi, E. Neurobiology of alcohol seeking behavior / E. Domi [et al.] // J. Neurochem. – 2021. – Vol. 157, № 5. – P. 1585–1614.
7. Saito, M. Tau phosphorylation and its regulation by ethanol / M. Saito, G. Chakraborty, R.F. Mao [et al.] // Neurochem. Res. – 2016. – Vol. 41, № 7. – P. 1623–1633.
8. Zhang, W. Interleukin-13 in alcoholic liver disease / W. Zhang, R. Feng, L. Wang // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2019. – Vol. 34, № 5. – P. 847–854.
9. Hillmer, A. T. Acute alcohol consumption alters the peripheral cytokines IL-8 and TNF- α / A. T. Hillmer [et al.] // Alcohol. – 2020. – Vol. 85. – P. 95–99.
10. Юркевич, М.Ю. Цитокины и нейроспецифические белки у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя / М.Ю. Юркевич, Ж.А. Ибрагимова, А.К. Абдул [и др.] // Сифра. Медико-биологические науки. – 2025. – № 3 (6). – С. 1–4.