

ОБЗОР

©Прокопьева, Ветлугина

ОСОБЕННОСТИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ АЛКОГОЛИЗМЕ

В.Д. Прокопьева, Т.П. Ветлугина*

Научно-исследовательский институт психического здоровья,
Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
634014, Томск, ул. Алеутская, 4; *эл. почта: valyaprok@mail.ru

Рассмотрены молекулярные механизмы формирования и развития окислительного стресса (ОС) у больных алкогольной зависимостью. Основное внимание уделено эффектам этанола и его метаболита ацетальдегида, связанным с дополнительными источниками генерации активных форм кислорода (АФК) при поступлении в организм экзогенного этанола. Приведены результаты собственных исследований влияния этанола и ацетальдегида на концентрацию периферических маркеров ОС — продуктов окислительной модификации белков (карбонилы белков), липидов (продукты перекисного окисления липидов), ДНК (8-гидрокси-2-дезоксигуанозин, 8-OHdG) плазмы крови *in vitro*. Проанализированы изменения этих показателей и активности антиоксидантных ферментов (СОД, каталаза) у больных алкогольной зависимостью. Приведены собственные и литературные данные, позволяющие сделать предположение, что на определённой стадии заболевания ОС может играть не патогенетическую, а защитную роль в организме.

Ключевые слова: окислительный стресс; активные формы кислорода; периферические маркеры окислительного стресса; этанол; алкоголизм

DOI: 10.18097/PBMC20236902083

ВВЕДЕНИЕ

Патологические процессы в организме сопровождаются формированием окислительного стресса (ОС) — состоянием, при котором наблюдается стойкое увеличение стационарного уровня свободных радикалов. Основным химическим элементом, участвующим в образовании свободных радикалов, является кислород. Молекулярный кислород (O_2) играет ключевую роль в ряде биохимических реакций дыхательной цепи митохондрий, обеспечивающей клетку энергией. Во время этого процесса в качестве промежуточных продуктов последовательно образуются (i) различные кислородные радикалы, включая супероксид; (ii) пероксид, который обычно существует в клетках в виде пероксида водорода; (iii) гидроксильный радикал. Именно эти нестабильные соединения являются основными активными формами кислорода (АФК) [1, 2].

Представления о роли АФК в организме в современных терминах и понятиях были сформулированы ещё в конце прошлого — начале нынешнего столетия. Однако единого определения АФК не существует. АФК — это понятие собирательное, объединяющее такие соединения, как (i) молекулы — пероксид водорода (H_2O_2), озон (O_3) и синглетный кислород (1O_2); (ii) свободные радикалы — супероксидный анион ($O_2^{\cdot-}$), гидроксильный (HO^{\cdot}), пергидроксильный (HO_2^{\cdot}), пероксильный (RO_2^{\cdot}), алкоксильный (RO^{\cdot}); (iii) ион HO_2^- . К АФК также относят хлорноватистую кислоту ($HOCl$), которая, по сути, является активной формой хлора, а также пероксинитрит ($ONOO^-$) и оксид азота (NO^{\cdot}), являющиеся активными формами азота [1, 3].

АФК образуются при нормальном течении метаболизма в результате окислительно-восстановительных реакций и в физиологических условиях не накапливаются в клетке. Наряду с другими свободными радикалами АФК участвуют в синтезе простагландинов, лейкотриенов, тромбоксанов, в регуляции проницаемости плазматической мембраны клеток, функционировании транспортеров и рецепторной передаче сигнала и др. [4, 5]. Защитные реакции врождённого иммунитета также включают генерацию АФК [6]. Однако при развитии патологического процесса происходит неконтролируемое увеличение концентрации АФК, формируется ОС. Свободные радикалы взаимодействуют с макромолекулами, повреждая их, что ведёт к снижению (или полной потере) функциональной активности и в конечном итоге к гибели клетки [5, 7-9]. АФК и ОС принимают участие в патогенезе практически всех заболеваний [10], что позволяет рассматривать ОС как универсальный механизм повреждения различных макромолекул независимо от вида патологии. В патогенезе психических заболеваний и болезней, связанных с употреблением психоактивных веществ, ОС также играет немаловажную роль.

1. АЛКОГОЛЬ И ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИСТОЧНИКИ ГЕНЕРАЦИИ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА

При психических и поведенческих расстройствах в результате употребления алкоголя (алкогольная зависимость, алкоголизм) формирование и развитие ОС имеет свои особенности. Это связано, в первую очередь, с тем, что алкоголизм — патология, которая формируется в результате хронического употребления

этилового спирта (этанола), который не является чужеродным веществом для организма человека. Специально проведенные исследования показали, что уровень эндогенного этанола различается у людей разных рас, проживающих в разных регионах планеты. Концентрация эндогенного этанола в крови жителя центральной полосы России составляет от 0,05 ммоль/л до 0,2 ммоль/л [11]. Биологическая роль эндогенного этанола многообразна: он принимает участие в поддержании жидкокристаллического состояния липидного бислоя мембран, в регуляции синтеза холестерина, опосредованно участвует в функционировании регуляторных систем клетки и организма в целом [11, 12].

Экзогенный этанол, попадая в организм, быстро всасывается в кровь через слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта и разносится по всему организму пропорционально содержанию воды в тканях. Повышенные концентрации этанола определённым образом влияют на многие биологические процессы, при этом ни один отдельно взятый известный механизм действия на молекулярном уровне не может объяснить все эффекты, которые оказывает этанол на конкретный орган и тем более на весь организм. В конечном итоге эффект алкоголя является кумулятивным, включающим множество прямых и косвенных воздействий.

Этанол способен хорошо растворяться как в гидрофильной, так и в гидрофобной средах. Он обладает мембранотропным эффектом в отношении различных биологических мембран (нейронов, эритроцитов, миелиновых и митохондриальных мембран, синапсом), а также искусственных мембран. Растворяясь в воде и частично в липидном бислое мембран, молекула этанола внедряется в поверхностную область между полярными группами фосфолипидов. В результате уменьшается плотность упаковки фосфолипидов, увеличивается текучесть мембраны, что облегчает доступ кислорода к двойным связям ненасыщенных жирных кислот, способствуя активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [13]. Длительная интоксикация этанолом оказывает существенное влияние на процессы мембранного транспорта, на системы трансмембранной передачи информации, на активность мембраносвязанных ферментов.

Выраженные метаболические нарушения при хронической алкогольной интоксикации отражаются на работе органов и систем всего организма. Злоупотребление этанолом приводит к заболеваниям печени (цирроз, гепатоцеллюлярная карцинома), к сердечно-сосудистым заболеваниям (кардиомиопатия, ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт, артериальная гипертензия), повреждению поджелудочной железы, патологии почек, органов дыхания и эндокринной системы, нарушениям функции иммунной системы, миопатиям, остеопорозу, неврологическим и психическим заболеваниям, включая алкогольный синдром плода и алкогольную зависимость. Доказано, что хроническое употребление этанола способствует развитию онкологических заболеваний, что связано с его способностью растворять канцерогенные вещества, а также с тем, что его основной метаболит ацетальдегид сам является канцерогеном и обладает мутагенным действием, повреждая ДНК [14].

Фактором, во многом определяющим токсические эффекты этанола, является его способность (а также способность ацетальдегида) генерировать чрезмерное образование свободных радикалов, в том числе АФК, что приводит к трансформации окислительно-восстановительного статуса клеток, формированию, развитию и поддержанию на высоком уровне ОС. То есть помимо общих механизмов формирования ОС при алкоголизме имеются и специфические, связанные с дополнительными источниками генерации АФК в результате активации окислительных реакций при поступлении экзогенного этанола [15-19].

Основные процессы и пути, задействованные в увеличенной продукции АФК под влиянием хронического поступления высоких доз этанола, представлены в таблице.

Рассмотрим каждый из этих путей подробнее.

1.1. Метаболизм этанола и ацетальдегида в организме приводит к выработке АФК

Метаболизм этанола в организме осуществляется благодаря наличию специальной ферментативной системы его окисления. Эта система включает алкогольдегидрогеназу (АДГ), цитохром Р450 (под воздействием этанола происходит индукция

Таблица. Пути этанол-опосредованного повышения концентрации АФК в организме

№ п/п	Процессы, задействованные в алкоголь-опосредованном увеличении продукции АФК	Основные литературные источники
1	Метаболизм этанола и ацетальдегида в организме приводит к выработке АФК.	[21-24, 27, 28]
2	Этанол нарушает работу митохондрий, что приводит к сдвигам в функционировании дыхательной цепи переноса электронов, снижению выработки АТФ и увеличению АФК.	[32, 34, 37, 38]
3	Этанол индуцирует переход дегидрогеназной активности ксантиноксидазы в оксидазную, продуцирующую АФК.	[39, 40]
4	Этанол может изменять концентрацию определённых металлов в организме, тем самым способствуя выработке АФК.	[42-44]
5	Этанол может снижать уровень антиоксидантов, устраняющих АФК.	[16, 50, 51, 53]
6	Этанол изменяет активность антиоксидантных ферментов, обеспечивающих стабильный уровень АФК в клетке.	[55, 58-60, 64, 65]

особой изоформы цитохрома P450 — P450-2E1 или CYP2E1) и каталазу. АДГ считается наиболее важным ферментом для метаболизма этанола. Под действием АДГ этанол превращается в высоко реакционноспособный ацетальдегид. Это превращение сопровождается увеличением продукции АФК и их накоплением в организме. Под действием АДГ при участии кофактора NAD^+ окисляется 75-90% поступившего этанола. АДГ локализуется в клетках почти всех органов — почек, эндокринных желез, мозга, печени, желудочно-кишечного тракта и др. Однако большая часть этого фермента находится в цитозоле клеток печени [20]. Процесс метаболизма этанола и образования АФК в гепатоците представлен на рисунке 1 [21].

Этанол-индуцируемая изоформа цитохрома P450 — CYP2E1, играющая важную роль в защите организма от токсического действия алкоголя, также участвует в образовании АФК. CYP2E1 особенно активен в продуцировании пероксида водорода и супероксидных анион-радикалов, поэтому он представляет особый интерес при исследовании ОС, вызванного алкоголем [22-24].

Каталаза участвует в метаболизме этанола с образованием ацетальдегида и воды, при этом при взаимодействии этанола с комплексом каталаза- H_2O_2 могут генерироваться АФК. Цитохром P450 и каталаза долгое время считались второстепенными альтернативными путями окисления этанола [25, 26]. Но, согласно новым данным, эти пути могут иметь более важное значение для окислительного метаболизма этанола, чем считалось ранее [27].

Основной метаболит этанола ацетальдегид обладает выраженными токсическими свойствами, способностью вызывать разнообразные структурные и метаболические нарушения в клетке. Он окисляется главным образом в митохондриях печени NAD^+ -зависимой ацетальдегиддегидрогеназой до уксусной кислоты и далее до CO_2 и H_2O . В условиях повышения концентрации ацетальдегида индуцируется FAD-зависимая альдегидоксидаза, при этом в ходе реакции помимо уксусной кислоты образуется пероксид водорода и другие АФК, что является ещё одним фактором, способствующим развитию ОС при хроническом поступлении алкоголя в организм [20, 28]. Более подробно роль ацетальдегида в токсических эффектах этанола и основные молекулярные механизмы, в которых участвует ацетальдегид при запуске окислительного стресса, рассмотрены в [29-31].

Таким образом, при окислении высоких концентраций этанола существенно увеличивается уровень ацетальдегида и ацетата, наблюдается рост АФК, изменяется соотношение восстановленной и окисленной форм кофермента дегидрогеназ ($NADH/NAD^+$) за счёт накопления $NADH$.

1.2. Этанол нарушает работу митохондрий, что приводит к существенным сдвигам в функционировании дыхательной цепи переноса электронов, снижению выработки АТФ и увеличению АФК

Митохондрии являются одним из основных источников АФК в клетках многих типов. Эти органеллы концентрируют в себе большую часть окислительных метаболических путей и поэтому

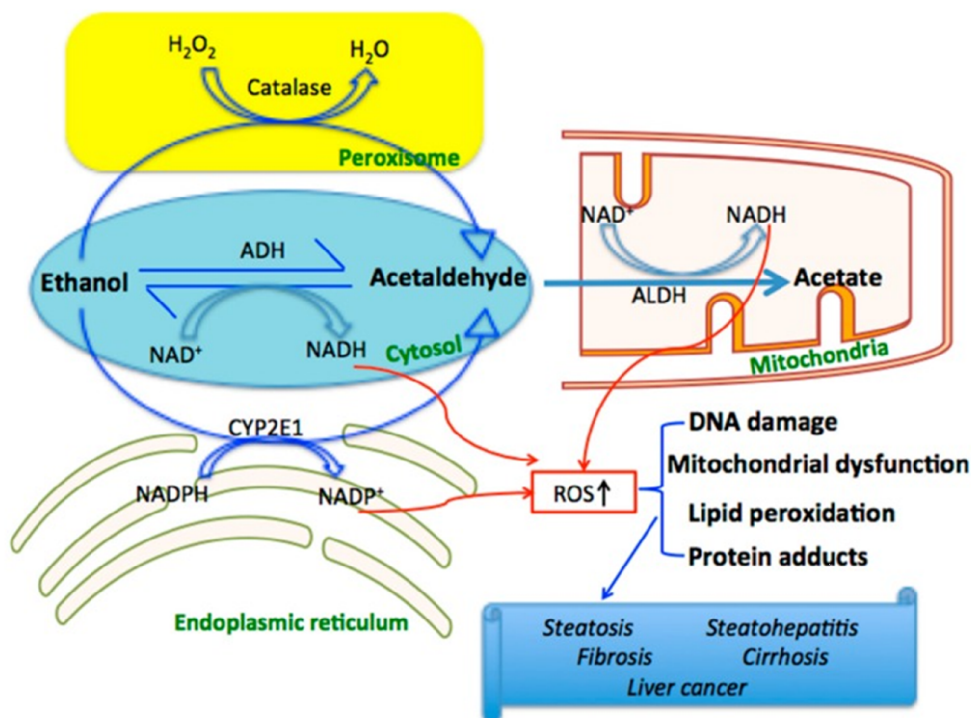


Рисунок 1. Окислительный метаболизм этанола в гепатоците и образование АФК (лицензия открытого доступа) [21]. ROS (reactive oxygen species) – АФК (активные формы кислорода). Ферменты: ADH – алкогольдегидрогеназа (АДГ); CYP2E1 – цитохром P450-2E1; Catalase – каталаза; ALDH – альдегиддегидрогеназа.

содержат многочисленные редокс-переносчики и центры, потенциально способные к одноэлектронному восстановлению кислорода до радикала [1, 32].

Алкогольная интоксикация приводит к изменению дыхательной и АТФ-синтезирующей активности митохондрий, к существенным изменениям в функционировании митохондриальных ферментных систем, таких как дыхательная цепь, ферменты окисления жирных кислот и цикла мочевины, а также к нарушению ультраструктуры этих органелл [33]. На всех этапах окисления этанола происходит восстановление пиридиновых нуклеотидов (NADH). Избыток этих восстановительных эквивалентов, образуемых при окислении этанола, облегчает перенос неспаренных электронов на кислород с образованием супероксид-аниона [34]. Основными местами образования АФК в электрон-транспортной цепи митохондрий являются комплексы I и III — NADH-дегидрогеназа и убихинон-цитохром с-редуктаза. При хроническом приеме этанола происходит значительное снижение скорости митохондриального дыхания как на NAD⁺- (глутамат/малат), так и на FAD²⁺- (сукцинат) зависимых субстратах. Действие этанола сильнее проявлялось на NAD-зависимых субстратах, что свидетельствует о влиянии этанола преимущественно на комплекс I дыхательной цепи [35]. Ацетальдегид также угнетал митохондриальную дыхательную цепь на участке между пиридиновыми нуклеотидами и флавопротеинами и вызывал замедление всех окислительно-восстановительных процессов в митохондриях, что приводило к накоплению неокисленных продуктов и нарушению синтеза АТФ в реакциях окислительного фосфорилирования [36].

Современные представления о влиянии алкогольной интоксикации на митохондрии подробно рассмотрены на примере митохондрий гепатоцитов. Проанализировано прямое (когда этанол сам оказывает токсическое влияние на мембраны митохондрий) и опосредованное (когда токсический эффект обусловлен продуктом окисления этанола ацетальдегидом и/или повышенными концентрациями АФК) действия этанола [37]. В другой работе митохондрии рассматриваются как один из основных медиаторов нейротоксичности этанола, при этом АФК играют значительную роль в проявлении эффектов этанола [38].

1.3. Этанол индуцирует переход дегидрогеназной активности ксантиноксидазы в оксидазную, продуцирующую АФК

АФК продуцируются различными окислительными ферментами, присутствующими в клетках, в том числе ксантиноксидазой. В нормальных физиологических условиях этот фермент действует как дегидрогеназа, катализирующая реакцию NAD⁺-зависимого дегидрирования ксантина или гипоксантина. Однако при определенных условиях, таких, например, как нарушение притока крови к ткани (гипоксия), ксантиндегидрогеназа превращается в форму АФК-продуцирующей оксидазы. Потребление этанола также способствует превращению ксантиндегидрогеназы в ксантиноксидазу. В опытах

in vitro было доказано, что превращение дегидрогеназы в оксидазу обеспечивает не этанол, а ацетальдегид, то есть для превращения ксантиндегидрогеназы в ксантиноксидазу необходима биотрансформация этанола [39]. В оксидазной форме сродство фермента к NAD⁺ значительно снижается, а к кислороду повышается, что приводит к одно- и двухэлектронному восстановлению O₂ с образованием супероксид-аниона и пероксида водорода, что усиливает ОС [39, 40]. Участие ксантиноксидазного пути в развитии ОС под влиянием этанола подтверждается исследованиями по изучению влияния ингибитора ксантиноксидазы — аллопуринола — на биохимические и морфологические проявления действия алкоголя [41]. При введении аллопуринола крысам в условиях их алкоголизации происходит двукратное снижение активности аминотрансфераз крови, воспалительных и некротических явлений, примерно на 40% снижается продукция свободных радикалов. Не исключено, что этанол-индуцированная конверсия ксантиндегидрогеназы в АФК-продуцирующую форму фермента связана и с гипоксическими явлениями, наблюдаемыми при введении этанола.

1.4. Этанол может изменять концентрацию определенных металлов в организме, тем самым способствуя выработке АФК

Необходимо отметить роль металлов с переменной валентностью в генерации АФК. Сведения о металл-опосредованном образовании свободных радикалов, роли ОС в токсичности металлов, о влиянии индуцированного металлами образования АФК и окислительной модификации биомолекул на развитие различных заболеваний человека обобщены в обзорах [42, 43]. Доказано, что металлы переменной валентности, в частности железо и медь, способствуют АФК-опосредованному повреждению клеток и развитию ОС, поскольку повышают образование гидроксильных радикалов в биологических системах. Из-за критического вклада ионов железа в образование гидроксильных радикалов всё, что повышает уровень свободного железа в клетках, способствует образованию АФК и ОС. Хроническое употребление этанола повышает уровень железа в организме, поскольку усиливает усвоение железа из пищи. В исследованиях на животных показано, что добавление железа в диеты, содержащие этанол, усугубляет повреждение печени, в то время как введение агентов, которые захватывают свободное железо, может предотвратить или ослабить токсическое воздействие этанола на печень [16, 44].

1.5. Алкоголь может снижать уровень антиоксидантов, устраняющих АФК

Для контроля уровня АФК в клетке существуют специальные механизмы, защищающие её от токсического действия свободных радикалов и сохраняющие общее равновесие, гомеостаз в организме. При физиологических условиях окислительные процессы находятся под строгим контролем специализированной системы клетки — эндогенной антиоксидантной системы, которая

включает разные, как ферментативные, так и неферментативные механизмы, обеспечивающие поддержание стационарного уровня АФК [1, 8]. Некоторые из этих механизмов нарушаются после употребления алкоголя, что также способствует повреждению клеток разных органов.

К неферментативным антиоксидантам, играющим определенную роль в защите организма от избыточного накопления АФК, относятся пептиды и белки, не обладающие ферментативной активностью, — это, в первую очередь, трипептид глутатион (GSH), а также альбумин, трансферрин, ферритин, лактоферрин. Кроме того, к неферментативным антиоксидантам можно отнести убихинон, билирубин, мочевую кислоту, стероидные гормоны, каротиноиды, витамин Е (α -токоферол), витамин А (ретинол) и витамин С (аскорбат) [8].

Витамин Е является основным антиоксидантом, содержащимся в липидной фазе мембран, и действует как мощный ограничитель ПОЛ. В реакции между витамином Е и липидным радикалом образуется радикал витамина Е, из которого витамин Е может быть восстановлен в реакции с участием GSH и аскорбата. Витамин Е может предотвратить большинство опосредованных металлами (железом, медью, кадмием) повреждений как в системах *in vitro*, так и у животных, нагруженных металлами [42]. Есть данные, что у пациентов с алкогольной болезнью печени наблюдается снижение уровня витамина Е [16].

Витамин С (аскорбиновая кислота, аскорбат) может восстанавливать α -токоферильный радикал, тем самым возвращая витамину Е антиоксидантные свойства. Но в присутствии ионов железа или меди аскорбат может проявлять прооксидантные свойства, хотя есть и противоположные данные, что витамин С в присутствии этих металлов и пероксида водорода способен предотвращать ПОЛ и не приводит к окислению белков крови [42]. Показано также, что аскорбиновая кислота ускоряет распад и выведение этанола из организма [45]. В опытах *in vitro* установлено, что аскорбат лития защищает белки и липиды плазмы крови от этанол-индуцированного окисления [46].

В целом, при формировании алкогольной зависимости, как правило, наблюдается дефицит витаминов. Так, показано, что длительное употребление этанола сопровождается ускорением метаболизма витаминов А, Д, Е и снижением их содержания в организме вследствие активации цитохрома P450-2E1 [25]. При хроническом употреблении этанола дефицит витаминов играет важную роль в развитии многочисленных нарушений функционирования периферической и центральной нервной системы [47].

Глутатион (GSH) считается самым важным неферментативным антиоксидантом, присутствующим в клетках. Он участвует во многих биологических процессах, включая детоксикацию ксенобиотиков, удаление веществ, реагирующих с кислородом, регуляцию окислительно-восстановительного баланса в клетках и окислительного состояния важных сульфгидрильных групп белка, а также регуляцию

иммунных функций [48]. Возможные причины возникновения и последствия дисбаланса между GSH и АФК подробно рассмотрены в обзоре, где на основании анализа большого количества литературных источников авторы выделяют факторы, ответственные за нарушение клеточного баланса АФК и GSH, приводящие к гибели клеток [49].

У больных алкоголизмом в состоянии абстиненции отмечается существенное снижение восстановленного глутатиона плазмы крови [50], а также уменьшение концентрации восстановленного глутатиона и повышение в 1,5 раза активности глутатионпероксидазы в осмотическом гемолизате эритроцитов [51]. Причиной таких нарушений в обмене GSH может быть образование аддуктов глутатиона с ненасыщенными реактивными альдегидами, которые образуются при интенсификации процессов ПОЛ [52]. Под влиянием алкоголя снижается уровень глутатиона в митохондриях, которые обычно характеризуются высоким уровнем GSH, необходимым для устранения АФК, образующихся во время активности дыхательной цепи. Митохондрии не могут синтезировать GSH, они импортируют его из цитозоля, используя белок-переносчик, встроенный во внешнюю мембрану митохондрии. Предполагается, что этанол нарушает функцию этого белка, тем самым приводя к истощению митохондриального GSH [16]. Определенный вклад в изменение глутатионового обмена и общей антиоксидантной емкости крови вносит также значительное увеличение интенсивности протекания глутатион-S-трансферазной реакции при алкогольной абстиненции, в которой, вероятно, происходит усиленное потребление восстановленной формы глутатиона [53]. Кроме того, в эксперименте при введении этилового спирта крысам отмечено повышение скорости катаболизма цистеина до таурина, что также может способствовать уменьшению восстановленного глутатиона в клетках печени в результате субстрат-зависимого нарушения биосинтеза глутатиона [54].

1.6. Этанол изменяет активность антиоксидантных ферментов, обеспечивающих стабильный уровень АФК в клетке

Механизмы, участвующие в изменении активности антиоксидантных ферментов под влиянием алкоголя, весьма разнообразны и при этом универсальны. Это обусловлено тем, что ферменты являются белковыми молекулами, и при взаимодействии с АФК, избыточно генерируемыми в результате поступления в организм высоких доз этанола, может модифицироваться их структура, что неизбежно отражается и на функциональной активности [16, 17]. К антиоксидантным ферментам, осуществляющим контроль за уровнем АФК, относятся супероксиддисмутаза (СОД), каталаза и глутатионпероксидаза.

СОД — это группа металлоферментов, катализирующих реакцию дисмутации супероксидных анион-радикалов. Они поддерживают концентрацию этих радикалов в клетке на низком уровне, а также

уменьшают вероятность образования синглетного кислорода, активность которого на 3-4 порядка выше активности супероксидных анион-радикалов. Влияние хронического воздействия алкоголя как на клеточное, так и на внеклеточное содержание или активность СОД противоречиво: есть сообщения об увеличении, отсутствии изменений или уменьшении в зависимости от экспериментальной модели, диеты, количества и длительности употребления алкоголя и др. В исследованиях с использованием модели внутрижелудочной инфузии алкоголя, чаще всего применяемой при работе с крысами и мышами, было обнаружено снижение активности СОД в печени [55].

В другой работе не выявлено существенных различий в активности СОД в печени между группой крыс, получавшей этанол и контролем [56]. Не обнаружено и существенного изменения экспрессии гена *SOD1* в печени крыс через 24 ч после введения этанола [57]. У больных алкоголизмом в состоянии абстиненции активность СОД в плазме крови была повышена по сравнению со здоровыми донорами, а в эритроцитах не отличалась от контроля [58, 59]. При этом традиционная антиалкогольная терапия в течение 7 дней не оказывала заметного влияния на активность СОД как в плазме крови, так и в эритроцитах пациентов [59]. О повышенной активности СОД в сыворотке крови больных алкоголизмом сообщается и другими авторами [60]. Однако в ряде работ было обнаружено, что на ранней стадии синдрома отмены алкоголя активность сывороточной СОД остаётся сниженной на протяжении по крайней мере 2-недельного периода [61, 62].

Каталаза — это гем-содержащий фермент, который находится главным образом в небольших клеточных компонентах, называемых пероксисомами, а также в цитозоле эритроцитов и способствует удалению пероксида водорода. Один из способов, которым каталаза устраняет пероксид водорода, заключается в катализе реакции между двумя молекулами пероксида водорода, приводящей к образованию воды и O_2 . Кроме того, каталаза способствует взаимодействию пероксида водорода с соединениями, которые могут служить донорами водорода, так что пероксид водорода может быть преобразован в одну молекулу воды, а восстановленный донор окисляется (процесс, иногда называемый пероксидазной активностью каталазы) [63]. Соединения, которые могут обеспечить эти атомы водорода, включают спирты, в том числе этанол. Согласно многочисленным литературным данным, активность каталазы в плазме (сыворотке) крови у больных алкоголизмом зависит от многих факторов и меняется неоднозначно. Показано, что на ранней стадии синдрома отмены алкоголя каталазная активность сравнима с контролем [61]. В другой работе обнаружено повышение активности каталазы плазмы крови у больных в состоянии абстиненции [64]. О повышенной каталазной активности в сыворотке крови больных в состоянии постабстинентного синдрома сообщается в работе

других авторов [65]. Есть данные и о снижении каталазной активности у пациентов в состоянии алкогольной абстиненции по сравнению с участниками контрольной группы [60].

Система глутатионпероксидазы состоит из нескольких компонентов — ферментов глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, а также кофакторов — GSH и восстановленного NADPH. Существует несколько изоферментов, которые отличаются по локализации в клетке и субстратной специфичности. Глутатионпероксидазы катализируют восстановление пероксида водорода до воды и гидроперекисей липидов в соответствующие спирты и глутатион. GSH является важным компонентом этой системы и служит кофактором для фермента глутатионтрансферазы. Именно этот фермент помогает удалять лекарства и химические вещества, а также другие активные токсичные молекулы из клеток. Более того, GSH может напрямую взаимодействовать с определёнными АФК (например, гидроксильным радикалом), обеспечивая их детоксикацию [66].

В целом, сделать однозначное заключение о направленности влияния алкоголизации на активность антиоксидантных ферментов не представляется возможным, поскольку эта направленность зависит от таких факторов, как возраст пациента, количество и качество употребляемого алкоголя, длительность его употребления, качество питания, соматическая отягощённость, приём фармакологических препаратов и др. В то же время приведённые данные литературы показывают, что этанол способен нарушать функционирование практически всех звеньев антиоксидантной системы, что неизбежно приводит к накоплению АФК.

2. ЭТАНОЛ И ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ МАКРОМОЛЕКУЛ

При высоких концентрациях АФК могут взаимодействовать между собой, образуя высокореакционные радикалы, также способные окислять клеточные структуры и ещё больше истощать антиоксидантную систему. Токсичность высоких концентраций АФК во многом связана с их способностью вступать в реакцию с большинством макромолекул, включая белки, липиды и ДНК [67]. В этом случае в организме накапливаются продукты окислительной модификации макромолекул, которые принято считать биомаркерами ОС [68, 69].

На схеме (рис. 2) представлены продукты окислительного повреждения белков, липидов и ДНК (маркеров ОС) и последствия их накопления в клетке.

2.1. Продукты окислительного повреждения макромолекул — маркеры ОС

При окислительной модификации белков в первую очередь повреждаются аминокислотные остатки, наиболее чувствительные к АФК. Цистеин, метионин и гистидин особенно легко подвергаются окислению гидроксильным радикалом. Ферменты,

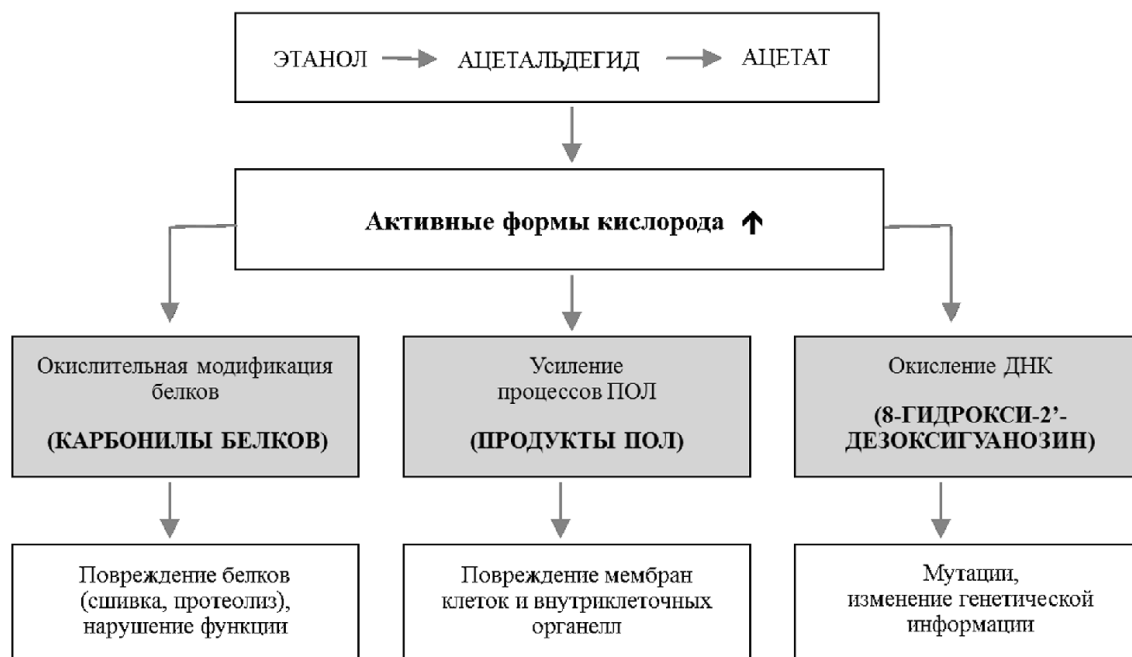


Рисунок 2. Маркеры окислительного стресса – карбонилы белков, продукты ПОЛ, 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин.

в которых эти аминокислотные остатки локализованы в активном центре, будут инактивироваться при взаимодействии с АФК. Кроме того, окисление белков, индуцированное АФК, может привести к изменениям в их трёхмерной структуре, а также к их фрагментации, агрегации или сшиванию. Наконец, окисление часто делает модифицированный таким образом белок более восприимчивым к деградации клеточными системами, ответственными за удаление повреждённых белков из клетки [5].

Один из основных типов окислительной модификации белков — их карбонилирование. Карбонильные группы могут образовываться при окислительном повреждении аминокислотных остатков, имеющих свободные карбоксильные группы и остатки цистеина, содержащие SH-группы. Но преимущественно подвергаются окислению α-аминогруппы и ε-аминогруппы лизина, гуанидиновые группы (аргинин), имидазольные (гистидин) и индольные (триптофан). При взаимодействии карбонильных групп (C=O) с нуклеофильными аминогруппами (-NH₂) аминокислот наблюдаются поперечные сшивки (кросс-линкинг) белков, что приводит к образованию высокомолекулярных белковых агрегатов и к повреждению функционирования белков и клеток в целом [5]. Другим типом окислительной модификации белков является их гликозилирование (гликирование) — неферментативное взаимодействие глюкозы со свободными аминогруппами белков. В условиях гипергликемии (в частности, при сахарном диабете) процесс гликирования ускоряется, в результате образуются глиоксаль, метилглиоксаль и 3-дезоксиглюкозон, запуская процесс окислительного гликирования белков с образованием АФК [70]. При алкоголизме уровень гликированных белков крови возрастает [71].

Липиды в условиях ОС также подвержены окислительной модификации. В первую очередь происходит интенсивное аутоокисление ненасыщенных жирных кислот (линоленовой, арахидоновой и др.) фосфолипидов биологических мембран — ПОЛ. В условиях интенсификации ПОЛ жирнокислотные остатки фосфолипидов окисляются до гидропероксидов, в результате нарушается упаковка мембранных липидов, что ведёт к повреждению структуры и проницаемости клеточных мембран. Один гидроксильный радикал может привести к перекисному окислению многих молекул полиненасыщенных жирных кислот, поскольку реакции, участвующие в этом процессе, являются частью циклической цепной реакции. В дополнение к повреждению клеток путём разрушения мембран, ПОЛ инициирует образование реакционноспособных продуктов, которые сами могут вступать в реакцию с белками и ДНК и повреждать их. Образование липопероксидов, которые легко подвергаются дальнейшим превращениям, приводит к образованию и накоплению целого ряда более устойчивых вторичных продуктов окисления: альдегидов, кетонов, низкомолекулярных кислот (муравьиной, уксусной, масляной), эпокисоединений и др. Эти вещества являются токсичными для клетки, приводят к нарушению функций мембран и метаболизма в целом. Перекиси полиненасыщенных жирных кислот, диальдегиды и ряд вторичных продуктов ПОЛ, взаимодействуя с N-концевыми группами аминокислот, входящих в состав белков, образуют основания Шиффа, которые далее приводят к межмолекулярным «сшивкам» [72].

ДНК — это генетический материал клетки, и любое необратимое повреждение ДНК может привести к изменениям в белках, закодированных в ДНК. Это, в свою очередь, ведёт к сбоям

в функционировании белков или даже к полной их инактивации. И хотя в клетках есть механизмы репарации для исправления естественных изменений в ДНК, дополнительные чрезмерные нарушения, индуцируемые АФК, могут привести к необратимым изменениям с крайне негативными последствиями [5]. Особенно чувствительна к ОС митохондриальная ДНК, так как, в отличие от ядерной, не защищена гистонами и локализована вблизи внутренней митохондриальной мембраны — основного места образования АФК [37]. Показано, что этанол вызывает повреждение митохондриальной ДНК по механизму, опосредованному ОС [73].

Продукты окислительной модификации ДНК чаще всего выявляют, используя чувствительный аналитический метод оценки 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8-OHdG). Несмотря на то, что известно более 30 продуктов окислительной модификации азотистых оснований нуклеиновых кислот, чаще всего определяют именно продукт окисления гуанина. Это связано с тем, что гуанин в ДНК обладает самым низким среди природных азотистых оснований окислительно-восстановительным потенциалом, поэтому легко окисляется в положении С8. При этом образуется 8-оксо-дигидрогуанин, окислительно-восстановительный потенциал которого ещё ниже, что и приводит к его дальнейшему окислению до стабильного продукта 8-OHdG [74].

2.2. Повреждение макромолекул плазмы крови при воздействии этанола и ацетальдегида *in vitro* и у больных алкоголизмом

Для выявления роли этанола и ацетальдегида в окислительном повреждении макромолекул при алкоголизме были проведены исследования, в которых кровь здоровых мужчин инкубировали с этанолом или ацетальдегидом *in vitro*. Оказалось, что такое воздействие приводит к повреждению мембран эритроцитов [75, 76] и повышению продуктов окислительной модификации белков и липидов плазмы крови [76, 77]. В этих исследованиях использовали 0,5% этанол и 0,01% ацетальдегид. В контрольных пробах (без этанола или ацетальдегида) по мере увеличения времени инкубации (в течение 3 ч при 37°C) наблюдали достоверное повышение уровня карбонилированных белков и продуктов ПОЛ относительно начала инкубации, что свидетельствует о спонтанном окислении белков и липидов в этих пробах.

Добавление этанола приводило к достоверному росту окисленных макромолекул, то есть этанол индуцировал окислительную модификацию как белков, так и липидов плазмы крови человека. Добавление ацетальдегида в пробы с кровью также приводило к повышению концентрации измеряемых маркеров ОС в плазме. При этом, в отличие от образцов с этанолом, количество окисленных белков и липидов снижалось по мере увеличения времени инкубации, оставаясь достоверно выше контроля [77]. Ацетальдегид, благодаря своей высокореакционной карбонильной

группе, вступает во взаимодействие со многими биологическими молекулами крови (гемоглобин, белковые факторы свертывающей системы и т.д.), образуя с ними токсичные аддукты. Вероятно, снижение содержания карбонильных групп белков в процессе инкубации происходит вследствие образования таких аддуктов. Другой причиной может быть образование поперечных сшивок белков. Методом электрофореза в полиакриламидном геле в пробах с ацетальдегидом были выявлены высокомолекулярные белковые агрегаты, отсутствующие в пробах с этанолом и контроле [77].

Снижение продуктов ПОЛ по мере увеличения времени инкубации с ацетальдегидом может быть связано с образованием альдегидных гибридных аддуктов. Продукты ПОЛ, в частности малоновый диальдегид, легко взаимодействуют с белками крови с образованием аддуктов, которые могут состоять из различных комбинаций малонового диальдегида, ацетальдегида и белковых комплексов, играющих важную роль в патогенезе этанол-индуцированных заболеваний [78, 79].

При оценке периферических маркеров ОС у больных алкоголизмом на стадии абстиненции в плазме крови обнаружено повышение уровня карбонил белков, продуктов ПОЛ [61, 80-82] и продукта окислительной модификации ДНК 8-OHdG [83, 84]. Увеличение карбонильных групп белков выявлено и в телях эритроцитов пациентов [85]. Высокие показатели окислительной модификации макромолекул и активности аминотрансфераз у больных алкоголизмом, находящихся в состоянии абстиненции, обнаружены также в сыворотке крови [86, 87]. Показана взаимосвязь между уровнем окисления (карбонилирования) белков плазмы крови с тяжестью проявлений абстинентного синдрома у пациентов [88]. У больных алкогольным делирием с преобладанием психотического компонента выявлено повышенное содержание окисленных белков в эритроцитах и в плазме крови [89]. В другом исследовании у больных с алкогольным делирием обнаружено существенное усиление процессов ПОЛ на фоне снижения активности антиоксидантной системы [90].

По мере накопления экспериментальных данных при изучении периферических маркеров ОС у больных алкогольной зависимостью мы обратили внимание на “персональную вариативность” этих показателей. У большинства пациентов, поступающих на лечение в состоянии абстиненции, эти показатели превышали норму (ОС был выражен), а после стандартной антиалкогольной терапии наблюдалось их достоверное снижение (выраженность ОС снижалась). В то же время встречались пациенты (примерно 20%), у которых при поступлении измеряемые маркеры ОС не отличались от нормы. В процессе лечения у них зачастую происходило нарастание продуктов окисления белков и липидов плазмы крови [91]. Таким образом, в процессе антиалкогольной терапии в разных группах пациентов, отличающихся исходным оксидативным статусом, изменение периферических маркеров ОС

происходило разнонаправленно. В группе пациентов, где уровень маркеров ОС не превышал контрольные значения, после лечения отмечено повышение их концентрации, в то время как в группе с выраженным ОС после лечения происходило снижение концентрации маркеров ОС в плазме крови. Эти данные ещё раз показали, что роль ОС в патогенезе заболевания до конца не ясна, необходимо продолжение исследований, дальнейший набор и сопоставление экспериментальных и клинических данных.

Представленные результаты согласуются с данными литературы о состоянии и выраженности ОС на разных этапах лечения алкогольной болезни. Как правило, высокие показатели окислительной модификации белков и липидов выявляются у больных, находящихся в состоянии абстиненции. Антиалкогольная терапия в большинстве исследований способствует снижению выраженности ОС. Однако в некоторых случаях такого снижения после антиалкогольной терапии не обнаружено. Так, у пациентов с алкогольным поражением печени при поступлении на лечение в состоянии абстиненции выявлены высокие значения показателей периферической крови, характеризующих ОС — продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов и оснований Шиффа). При этом после 10-15-дневной базисной терапии, направленной на детоксикацию и коррекцию нарушений основных параметров гомеостаза, эти показатели оставались высокими, превышая таковые у здоровых лиц более чем в 2 раза [92].

Персональная вариативность уровня периферических маркеров ОС у больных алкоголизмом может быть обусловлена многими факторами, такими, в частности, как соматическая отягощенность, стадия алкогольной болезни, предшествующая фармакотерапия, важную роль могут играть генетические факторы и др.

В повреждении ДНК при алкогольной зависимости ОС также играет важную роль [93, 94]. Как уже упоминалось, концентрация продукта окисления ДНК 8-ОН-2'-dG в плазме крови больных алкоголизмом увеличена по сравнению со здоровыми лицами [84, 95]. Накопление ацетальдегида при алкоголизме в результате формирования и развития ОС приводит к образованию аддукта ацетальдегида с ДНК — N₂-этилдезоксигуанозина, что индуцирует повреждение ДНК, мутации и нарушение пролиферации клеток [96]. При проведении более детального определения профиля аддуктов ацетальдегида и ДНК в образцах ДНК, выделенной из клеток ротовой полости принимавших алкоголь добровольцев, идентифицировано 22 аддукта. В дополнение к ожидаемому N₂-этилдезоксигуанозину количественно были выявлены N₆-этилдеоксиаденозин и N₄-этилдеоксцитидин [97]. Описаны повреждения и мутации ДНК, вызванные ацетальдегидом, в кроветворных стволовых клетках. Эти повреждения приводят к двуцепочечным разрывам ДНК, которые, несмотря на стимуляцию рекомбинационной репарации, вызывают существенные хромосомные перестройки [98].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как видно из представленных в обзоре данных, отличительной особенностью ОС при алкоголизме является то, что в его формировании и развитии важную роль играют этанол и его метаболит ацетальдегид. Ряд наблюдений, полученных в ходе изучения ОС у больных алкогольной зависимостью (низкий уровень периферических маркеров ОС у некоторых пациентов, разная направленность изменения их концентрации при антиалкогольной терапии), показывают необходимость продолжения исследований в этом направлении с целью изучения особенностей биологического статуса организма таких пациентов и возможного защитного действия ОС на определённой стадии развития алкогольной зависимости. Данные о защитной роли ОС при патологии печени представлены в недавно вышедшем обзоре [99]. Они свидетельствуют о том, что, с одной стороны, ОС способствует прогрессированию хронического вирусного гепатита и неалкогольной жировой болезни печени и инициации канцерогенеза, а с другой — выступает в качестве противораковой реакции, необходимой для уничтожения опухолевых клеток. Авторы обзора делают заключение, что ОС может быть реакцией, инициирующей рак, которую необходимо подавлять на предраковой стадии у пациентов с факторами риска развития рака, однако на постраковой стадии ОС подавлять не следует, особенно у пациентов, принимающих противораковые средства.

Парадоксальные эффекты ОС, его роль в патогенезе алкогольной зависимости требуют дальнейшего изучения. Решение новых вопросов, возникающих в процессе проведения клинко-экспериментальных исследований, несомненно, будет полезно как с точки зрения новых фундаментальных знаний о роли ОС в патогенезе алкоголизма, так и для практического использования при поиске новых более эффективных подходов к лечению и реабилитации больных алкогольной зависимостью.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование выполнено в рамках государственного задания 075-01184-22-00 по теме “Мультидисциплинарное исследование клинической гетерогенности и патобиологических механизмов прогрессивного развития аддитивных расстройств с разработкой инновационных программ терапии и дифференцированной профилактики”, регистрационный номер 122020200053-1.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или с использованием животных в качестве объектов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А. (2006) Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. Слово, Москва, 556 с. [Menshchikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K., Bondar I.A., Krugovykh N.F., Trufakin V.A. (2006) Okislitel'nyy Stress. Prooksidanty i Antioksidanty. Slovo, Moskva, 556 p.]
2. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. (2015) Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки. Вестник Смоленской государственной медицинской академии, **14**(2), 13-22. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. (2015) Reactive oxygen species in cell physiology and pathology. Vestnik Smolenskoy Gosudarstvennoy Meditsinskoy Akademii, **14**(2), 13-22.]
3. Шлапакова Т.И., Костин Р.К., Тягунова Е.Е. (2020) Активные формы кислорода: участие в клеточных процессах и развитии патологии. Биоорганическая химия, **46**(5), 466-485. [Shlapakova T.I., Kostin R.K., Tyagunova E.E. (2020) Reactive oxygen species: Involvement in cell processes and progression of pathology. Russian Journal of Bioorganic Chemistry, **46**(5), 466-485.] DOI: 10.31857/S013234232005022X
4. Hancock J.T., Desikan R., Neill S.J. (2001) Role of reactive oxygen species in cell signaling pathways. Biochem. Soc. Trans., **29**(2), 345-350. DOI: 10.1042/0300-5127:0290345
5. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. (2015) Free radicals in biology and medicine (5 ed.). Clarendon Press. Oxford. Published in 2015 by Oxford University Press, 851 p.
6. Пинегин Б.В., Воробьева Н.В., Паценков М.В., Черняк Б.В. (2018) Роль митохондриальных активных форм кислорода в активации врожденного иммунитета. Иммунология, **39**(4), 221-229. [Pinegin B.V., Vorobjeva N.V., Pashenkov M.V., Chernyak B.V. (2018) The role of mitochondrial reactive oxygen species in activation of innate immunity. Immunologiya, **39**(4), 221-229.] DOI: 10.18821/0206-4952-2018-39-4-221-229
7. Болдырев А.А. (2003) Роль активных форм кислорода в жизнедеятельности нейрона. Успехи физиологических наук, **34**(3), 21-34. [Boldyrev A.A. (2003) Role of reactive oxygen species in functional activity of neuronal cells. Uspekhi Phiziologicheskikh Nauk, **34**(3), 21-34.]
8. Boldyrev A., Aldini G., Derave W. (2013) Physiology and pathophysiology of carnosine. Physiol. Rev., **93**(4), 1803-1845. DOI: 10.1152/physrev.00039.2012
9. Peng H.Y., Lucavs J., Ballard D., Das J.K., Kumar A., Wang L., Ren Y., Xiong X., Song J. (2021) Metabolic reprogramming and reactive oxygen species in T cell immunity. Front. Immunol., **12**, 652-687. DOI: 10.3389/fimmu.2021.652687
10. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. (2008) Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания. АРТА, Новосибирск, 284 с. [Menshchikova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z., Bondar I.A., Trufakin V.A. (2008) Okislitel'nyy Stress: Patologicheskiye Sostoyaniya i Zabolevaniya. ARTA, Novosibirsk, 284 p.]
11. Колосова О.Н., Кершенгольц Б.М. (2015) Состояние эндогенной системы этанол/ацетальдегид и её роль в устойчивости к алкоголизации в популяциях народов Севера. Экология человека, **6**, 24-32. [Kolossova O.N., Kershengolts B.M. (2015) Condition of endogenous ethanol/acetaldehyde system and its role in resistance to alcoholization in populations of northern peoples. Ekologiya Cheloveka, **6**, 24-32.]
12. Тарасов Ю.А., Лелевич В.В. (2011) Эндогенный этанол и ацетальдегид, их биомедицинское значение (обзор литературы). Журнал Гродненского государственного медицинского университета, **2**, 8-11. [Tarasov Yu.A., Lelevich V.V. (2011) Endogennyy etanol i atsetal'degid, ikh biomeditsinskoye znachenie (obzor literatury). Zhurnal Grodnenskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta, **2**, 8-11.]
13. Бохан Н.А., Прокопьева В.Д. (2004) Молекулярные механизмы влияния этанола и его метаболитов на эритроциты *in vitro* и *in vivo*. Изд-во Томского университета, Томск, 166 с. [Bokhan N.A., Prokopyeva V.D. (2004) Molecular mechanisms of influence of ethanol and its metabolites on erythrocytes *in vitro* and *in vivo*. Publishing House of Tomsk University, Tomsk, 166 p.]
14. Zima T. (2018) Alcohol abuse. Electron. J. Int. Fed. Clin. Chem. Lab. Med. (eJIFCC), **29**(4), 285-289. DOI: 10.2165/00128415-200711820-00013
15. Dupont I., Bodenez P., Berthou F. (2000) Cytochrome P-450 2E1 activity and oxidative stress in alcoholic patients. Alcohol Alcohol., **35**(1), 98-103.
16. Wu D., Cederbaum A.I. (2003) Alcohol, oxidative stress and free radical damage. Alcohol Res. Health, **27**(4), 277-284.
17. Sun A.Y., Ingelman-Sundberg M., Neve E., Matsumoto H., Nishitani Y., Minowa Y., Fukui Y., Bailey S.M., Patel V.B., Cunningham C.C., Zima T., Fialova L., Mikulikova L., Popov P., Malbohan I., Janebova M., Nespor K., Sun G.Y. (2001) Ethanol and oxidative stress. Alcohol. Clin. Exp. Res., **25**(5), 237S-243S. DOI: 10.1097/00000374-200105051-00038
18. Панченко Л.Ф., Давыдов Б.В., Теребилина Н.Н., Баронец В.Ю., Журавлева А.С. (2013) Окислительный стресс при алкогольной болезни печени. Биомедицинская химия, **59**(4), 452-458. [Panchenko L.F., Davydov B.V., Terebilina N.N., Baronets V.Yu., Zhuravleva A.S. (2013) Oxidative stress in the alcoholic liver disease. Biomeditsinskaya Khimiya, **59**(4), 452-458.] DOI: 10.18097/PBMC20135904452
19. Barcia J.M., Flores-Bellver M., Muriach M., Sancho-Pelluz J., Lopez-Malo D., Urdaneta A.C., Martinez-Gil N., Atienzar-Aroca S., Romero F.J. (2015) Matching diabetes and alcoholism: Oxidative stress, inflammation, and neurogenesis are commonly involved. Mediators Inflamm., **2015**, 624287. DOI: 10.1155/2015/624287
20. Hyun J., Han J., Lee C., Yoon M., Jung Y. (2021) Pathophysiological aspects of alcohol metabolism in the liver. Int. J. Mol. Sci., **22**(11), 5717. DOI: 10.3390/ijms22115717
21. Li S., Tan H.Y., Wang N., Zhang Z.J., Lao L., Wong C.W., Feng Y. (2015) The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases. Int. J. Mol. Sci., **16**(11), 26087-26124. DOI: 10.3390/ijms161125942
22. Wu D., Cederbaum A.I. (2005) Oxidative stress mediated toxicity exerted by ethanol-inducible CYP2E1 (Review). Toxicol. Appl. Pharmacol., **207**(2 Suppl), 70-76. DOI: 10.1016/j.taap.2005.01.057
23. Kitam V.O., Maksymchuk O.V., Chashchyn M.O. (2012) The possible mechanisms of CYP2E1 interactions with HSP90 and the influence of ethanol on them. BMC Structural Biology, **12**(1), 33. DOI: 10.1186/1472-6807-12-33
24. Leung T.M., Nieto N. (2013) CYP2E1 and oxidant stress in alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease. J. Hepatology, **58**, 395-398. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.08.018
25. Lieber C.S. (1999) Microsomal ethanol-oxidizing system (MEOS): The first 30 years (1968-1998). Alcohol. Clin. Exp. Res., **23**(6), 991-1007.

26. Zakhari S. (2006) Overview: how is alcohol metabolized by the body? *Alcohol Res. Health*, **29**(4), 245-254.
27. Contreras-Zentella M.L., Villalobos-García D., Hernández-Muñoz R. (2022) Ethanol metabolism in the liver, the induction of oxidant stress, and the antioxidant defense system. *Antioxidants*, **11**(7), 1258. DOI: 10.3390/antiox11071258
28. Ceni E., Mello T., Galli A. (2014) Pathogenesis of alcoholic liver disease: Role of oxidative metabolism. *World J. Gastroenterol.*, **20**(47), 17756-17772. DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.17756
29. Mizumoto A., Ohashi S., Hirohashi K., Amanuma Y., Matsuda T., Muto M. (2017) Molecular mechanisms of acetaldehyde-mediated carcinogenesis in squamous epithelium. *Int. J. Mol. Sci.*, **18**(9), 1943. DOI: 10.3390/ijms18091943
30. El-Mas M.M., Abdel-Rahman A.A. (2019) Role of alcohol oxidative metabolism in its cardiovascular and autonomic effects. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **1193**, 1-33. DOI: 10.1007/978-981-13-6260-6_1
31. Yan T., Zhao Y. (2020) Acetaldehyde induces phosphorylation of dynamin-related protein 1 and mitochondrial dysfunction via elevating intracellular ROS and Ca²⁺ levels. *Redox Biology*, **28**, 101381. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101381
32. Октябрьский О.Н., Смирнова Г.В. (2007) Редокс-регуляция клеточных функций. *Биохимия*, **72**(2), 158-174. [Oktyabrskiy O.N., Smirnova G.V. (2007) Redox regulation of cellular functions. *Biochemistry (Moscow)*, **72**(2), 132-145.] DOI: 10.1134/S0006297907020022
33. Hoek J.B., Cahill A., Pastorino J.G. (2002) Alcohol and mitochondria: A dysfunctional relationship. *Gastroenterology*, **122**(7), 2049-2063. DOI: 10.1053/gast.2002.33613
34. Raha S., Robinson B.H. (2000) Mitochondria, oxygen free radicals, disease and ageing. *Trends Biochem. Sci.*, **64**(10), 502-508. DOI: 10.1016/S0968-0004(00)01674-1
35. Quintanilla M.E., Tampier L. (1992) Ethanol intake: Effect on liver and brain mitochondrial function and acetaldehyde oxidation. *Alcohol*, **9**(5), 375-380. DOI: 10.1016/0741-8329(92)90035-9
36. Hasumura Y., Teschke R., Lieber C.S. (1976) Characteristics of acetaldehyde oxidation in rat liver mitochondria. *J. Biol. Chem.*, **251**(16), 4908-4913.
37. Теплова В.В., Белослудцев К.Н., Белослудцева Н.В., Холмухамедов Э.Л. (2010) Митохондрии в гепатотоксичности этанола. *Биофизика*, **55**(6), 1038-1047. [Teplova V.V., Belosludtsev K.N., Belosludtseva N.V., Kholmukhamedov E.L. (2010) Role of mitochondria in hepatotoxicity of ethanol. *Biophysics*, **55**(6), 951-958.] DOI: 10.1134/S0006350910060114
38. Tapia-Rojas C., José Pérez M., Jara C., Vergara E.H., Quintanilla R.A. (2017) Ethanol consumption affects neuronal function: Role of the mitochondria. In: *Mitochondrial Diseases*. (Taskin E., Guven C., Sevgiler Y., ed). IntechOpen, London, 496 pp. DOI: 10.5772/intechopen.71611
39. Sultatos L.G. (1988) Effects of acute ethanol administration on the hepatic xanthine dehydrogenase/xanthine oxidase system in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **246**, 946-949.
40. Mira M.L., Manso C.F. (1993) Alcohol and free oxygen radicals. *Acta Medica Portuguesa*, **6**(5), 193-198.
41. Kono H., Rusyn I., Bradford B.U., Connor H.D., Mason R.P., Thurman R.G. (2000) Allopurinol prevents early alcohol-induced liver injury in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **293**(1), 296-303.
42. Valko M., Morris H., Cronin M.T.D. (2005) Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr. Med. Chem.*, **12**(10), 1161-1208. DOI: 10.2174/0929867053764635
43. Valko M., Jomova K., Rhodes C.J., Kuča K., Musilek K. (2016) Redox- and non-redox-metal-induced formation of free radicals and their role in human disease. *Arch. Toxicol.*, **90**(1), 1-37. DOI: 10.1007/s00204-015-1579-5
44. Sadrzadeh S.M., Nanji A.A., Price P.L. (1994) The oral iron chelator, 1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one reduces hepatic free iron, lipid peroxidation and fat accumulation in chronically ethanol-fed rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **269**, 632-636.
45. Романовский В.Е., Синькова Е.А. (2000) Витамины и витаминотерапия. Серия "Медицина для вас". Феникс, Ростов на Дону, 318 с. [Romanovskiy V.E., Sin'kova E.A. (2000) Vitaminy i Vitaminoterapiya. Seriya "Meditsina dlya vas". Feniks, Rostov na Donu, 318 p.]
46. Прокопьева В.Д., Плотников Е.В., Ярыгина Е.Г., Бохан Н.А. (2019) Протекторное действие карнозина и органических солей лития при этанол-индуцированном окислительном повреждении белков и липидов плазмы крови у здоровых лиц и больных алкоголизмом. *Биомедицинская химия*, **65**(1), 28-32. [Prokopieva V.D., Plotnikov E.V., Yarygina E.G., Bokhan N.A. (2019) Protective action of carnosine and organic lithium salts in case of ethanol-induced oxidative damage of proteins and lipids of blood plasma in healthy persons and alcoholic patients. *Biomeditsinskaya Khimiya*, **65**(1), 28-32.] DOI: 10.18097/PBMC20196501028
47. Fouarge E., Maquet P. (2019) Neurological consequences of alcoholism. *Revue Médicale de Liège (French)*, **74**(5-6), 310-313.
48. Pisoschi A.M., Pop A. (2015) The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur. J. Med. Chem.*, **97**, 55-74. DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.04.040
49. Liu T., Sun L., Zhang Y., Wang Y., Zheng J. (2022) Imbalanced GSH/ROS and sequential cell death. *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, **36**(1), e22942. DOI: 10.1002/jbt.22942
50. Прокопьева В.Д., Ярыгина Е.Г., Кротенко Н.М., Бойко А.С., Бохан Н.А., Иванова С.А. (2017) Показатели антиоксидантной системы и дофамина плазмы крови в динамике микроволновой резонансной терапии у больных алкоголизмом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, **117**(9), 67-70. [Prokopieva V.D., Yarygina E.G., Krotenko N.M., Boyko A.S., Bokhan N.A., Ivanova S.A. (2017) Indices of the antioxidant system and dopamine in blood plasma in the dynamics of microwave resonance therapy in patients with alcoholism. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii Imeni S.S. Korsakova*, **117**(9), 67-70.] DOI: 10.17116/jnevro20171179167-70
51. Ефременко Е.С., Жукова О.Ю., Титов Д.С., Никонов Д.А., Сидоров Г.Г., Андреев К.А. (2019) Глутатион-зависимые механизмы антиоксидантной защиты при алкоголизме. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*, **4**, 105-108. [Efremenko E.S., Zhukova O.Yu., Titov D.S., Nikonov D.A., Sidorov G.G., Andreev K.A. (2019) Glutathione-dependent antioxidant defense mechanisms in alcoholism. *Mejdunarodnii Zhurnal Prikladnich i Fundamentalnich Issledovaniy*, **4**, 105-108.]
52. Long E.K., Rosenberger T.A., Picklo M.J. (2010) Ethanol withdrawal increases glutathione adducts of 4-hydroxy-2-hexenal but not 4-hydroxyl-2-nonanal in the rat cerebral cortex. *Free Rad. Biol. Med.*, **48**(3), 384-390. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.10.048
53. Peter N., Chiramel K.J., A R.S. (2013) Effect of alcohol withdrawal on glutathione-S-transferase, total antioxidant capacity and amylase in blood and saliva of alcohol-dependent males. *J. Clin. Diagn. Res.*, **7**(5), 797-800. DOI: 10.7860/JCDR/2013/4658.2942

54. Ahn C., Kwon D., Jun D., Lee Y., Kim Y. (2015) Enhancement of cysteine catabolism into taurine impacts glutathione homeostasis in rats challenged with ethanol. *Amino Acids*, **47**(6), 1273-1277. DOI: 10.1007/s00726-015-1969-2.
55. Polavarapu R., Spitz D.R., Sim J.E., Follansbee M.H., Oberley L.W., Rahemtulla A., Nanji A.A. (1998) Increased lipid peroxidation and impaired antioxidant enzyme function is associated with pathological liver injury in experimental alcoholic liver disease in rats fed diets high in corn oil and fish oil. *Hepatology*, **27**(5), 1317-1323. DOI: 10.1002/hep.510270518
56. Samuhasaneeto S., Thong-Ngam D., Kulaputana O., Suyasunanont D., Klaikeaw N. (2009) Curcumin decreased oxidative stress, inhibited NF-kappa B activation, and improved liver pathology in ethanol-induced liver injury in rats. *J. Biomed. Biotechnol.*, **2009**, 981963. DOI: 10.1155/2009/981963
57. Мухаммадиева Г.Ф., Бакиров А.Б., Каримов Д.О., Валова Я.В., Зиятдинова М.М., Кудояров Э.Р., Репина Э.Ф., Якупова Т.Г. (2021) Экспрессия гена *SOD1* в условиях экспериментальной этаноловой интоксикации и введения гепатопротекторных препаратов. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, **194**(10), 132-137. [Mukhammadieva G.F., Bakirov A.B., Karimov D.O., Valova Ya.V., Ziatdinova M.M., Kudoyarov E.R., Repina E.F., Yakupova T.G. (2021) Expression of the *Sod1* gene under conditions of experimental ethanol intoxication and administration of hepatoprotective drugs. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*, **194**(10), 132-137.] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-194-10-132-137
58. Akkus I., Gultekin F., Akoz M., Caglayan O., Bahcaci S., Can U.G., Ay M., Gurel A. (1997) Effect of moderate alcohol intake on lipid peroxidation in plasma, erythrocyte and leukocyte and on some antioxidant enzymes. *Clin. Chim. Acta*, **266**(2), 141-147. DOI: 10.1016/S0009-8981(97)00135-6
59. Бохан Н.А., Патышева Е.В., Прокопьева В.Д., Кисель Н.И. (2010) Антиоксидантные ферменты крови больных алкоголизмом при микроволновой резонансной терапии. *Наркология*, **9**(4), 82-84. [Bokhan N.A., Patysheva E.V., Prokopieva V.D., Kisel N.I. (2010) Antioxidant enzymes of blood of alcoholics under microwave resonance therapy. *Narcologiya*, **9**(4), 82-84.]
60. Parthasarathy R., Kattimani S., Sridhar M.G. (2015) Oxidative stress during alcohol withdrawal and its relationship with withdrawal severity. *Ind. J. Psychological Med.*, **37**(2), 175-180. DOI: 10.4103/0253-7176.155617
61. Huang M.C., Chen C.H., Peng F.C., Tang S.H., Chen C.C. (2009) Alterations in oxidative stress status during early alcohol withdrawal in alcoholic patients. *J. Formos. Med. Assoc.*, **108**(7), 560-569. DOI: 10.1016/S0929-6646(09)60374-0
62. Страшок О.А. (2014) Процессы свободнорадикального окисления и формирование неспецифических адаптационных реакций при алкогольном абстинентном синдроме. *Медицина психология*, **1**, 103-107. [Strashok O.A. (2014) Protsestry svobodnoradikal'nogo okisleniya i formirovaniye nespetsificheskikh adaptatsionnykh reaktsiy pri alkohol'nom abstinents'nom syndrome. *Medichna Psikhologiya*, **1**, 103-107.]
63. Chelikani P., Fita I., Loewen P.C. (2004) Diversity of structures and properties among catalases. *Cell. Mol. Life Sci.*, **61**(2), 192-208. DOI: 10.1007/s00018-003-3206-5
64. Wu S.Y., Chen C.Y., Huang T.L., Tsai M.C. (2020) Brain-derived neurotrophic factor and glutathione peroxidase as state biomarkers in alcohol use disorder patients undergoing detoxification. *Medicine (Baltimore)*, **99**(17), e19938. DOI: 10.1097/MD.00000000000019938
65. Бохан Н.А., Иванова С.А. (2010) Окислительный стресс при алкоголизме: возможности метаболической коррекции на этапе формирования ремиссии. *Наркология*, **9**(10), 45-49. [Bokhan N.A., Ivanova S.A. (2010) Oxidative stress in alcoholism: Opportunities of metabolic correction on the stage of remission's formation. *Narcologiya*, **9**(10), 45-49.]
66. Толпыгина О.А. (2012) Роль глутатиона в системе антиоксидантной защиты (обзор). *Acta Biomedica Scientifica*, **2**(2), 178-180. [Tolpygina O.A. (2012) Role of glutathione in the antioxidant defense system (Review). *Acta Biomedica Scientifica*, **2**(2), 178-180.]
67. Kaur R., Kaur J., Mahajan J., Kumar R., Arora S. (2014) Oxidative stress — implications, source and its prevention. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.*, **21**(3), 1599-1613. DOI: 10.1007/s11356-013-2251-3
68. Яшин А., Яшин Я. (2011) Высокоэффективная жидкостная хроматография маркеров окислительного стресса. *Аналитика*, **1**, 34-43. [Yashin A., Yashin Ya. (2011) High performance liquid chromatography of oxidative stress markers. *Analytika*, **1**, 34-43.]
69. Gu Y., Han J., Jiang C., Zhang Y. (2020) Biomarkers, oxidative stress and autophagy in skin aging. *Ageing Res. Rev.*, **59**, 101036. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101036
70. Занозина О.В., Боровков Н.Н., Щербатюк Т.Г. (2010) Свободно-радикальное окисление при сахарном диабете 2-го типа: источники образования, составляющие, патогенетические механизмы токсичности. *Современные технологии в медицине*, **3**, 104-112. [Zanozina O.V., Borovkov N.N., Sherbatyuk T.G. (2010) Free-radical oxidation at a diabetes mellitus of the 2nd type: Sources of formation, components, pathogenetic mechanisms of toxicity. *Sovremennye Tekhnologii v Medicine*, **3**, 104-112.]
71. Патышева Е.В., Прокопьева В.Д., Кисель Н.И., Бохан Н.А. (2009) Действие микроволновой резонансной терапии на гемосодержащие белки крови больных алкоголизмом. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*, **5**, 53-55. [Patysheva E.V., Prokopieva V.D., Kisel N.I., Bokhan N.A. (2009) Microwave resonance therapy influence on heme proteins of alcoholics blood. *Sibirskii Vestnik Psikiatrii i Narkologii*, **5**, 53-55.]
72. Borza C., Muntean D., Dehelean C., Săvoiu G., Șerban C., Simu G., Andoni M., Butur M., Drăgan S. (2013) Oxidative stress and lipid peroxidation — a lipid metabolism dysfunction. In: *Lipid Metabolism*. (Baez R.V., ed.). IntechOpen, London, 474 pp. DOI: 10.5772/51627
73. Mansouri A., Demeilliers C., Amsellem S., Pessayre D., Fromenty B. (2001) Acute ethanol administration oxidatively damages and depletes mitochondrial DNA in mouse liver, brain, heart, and skeletal muscles: Protective effects of antioxidants. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **298**(2), 737-743.
74. Черников А.В., Гудков С.В., Усачева А.М., Брусков В.И. (2017) Экзогенный 8-оксо-7,8-дигидро-2'-дезоксигуанозин: биомедицинские свойства, механизмы действия, терапевтический потенциал. *Успехи биологической химии*, **57**, 267-302. [Chernikov A.V., Gudkov S.V., Usacheva A.M., Bruskov V.I. (2017) Exogenous 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine: Biomedical properties, mechanisms of action, and therapeutic potential. *Biochemistry (Moscow)*, **82**(13), 1686-1701. DOI: 10.1134/S0006297917130089]
75. Tyulina O.V., Prokopieva V.D., Dodd R.D., Hawkins J.R., Clay S.W., Wilson D.O., Boldyrev A.A., Johnson P. (2002) *In vitro* effects of ethanol, acetaldehyde and fatty acid ethyl esters on human erythrocytes. *Alcohol Alcohol.*, **37**(2), 179-186.

76. Солонский А.В., Прокопьева В.Д., Ярыгина Е.Г. (2018) Нейроморфологические и молекулярные эффекты этанола. Сибирский вестник психиатрии и наркологии, 2, 28-32. [Solonsky A.V., Prokopieva V.D., Yarygina E.G. (2018) Neuromorphological and molecular effects of ethanol. Sibirskii Vestnik Psikhiiatrii i Narkologii, 2, 28-32.] DOI: 10.26617/1810-3111-2018-2(99)-28-32
77. Ярыгина Е.Г., Прокопьева В.Д. (2015) Защита белков и липидов плазмы крови от повреждения, индуцированного этанолом и ацетальдегидом. Сибирский вестник психиатрии и наркологии, 3, 5-8. [Yarygina E.G., Prokopieva V.D. (2015) Protection of blood plasma proteins and lipids against damage induced by ethanol and acetaldehyde. Sibirskii Vestnik Psikhiiatrii i Narkologii, 3, 5-8.]
78. McCaskill M.L., Kharbanda K.K., Tuma D.J., Reynolds J.D., de Vasure J.M., Sisson J.H., Wyatt T.A. (2011) Hybrid malondialdehyde and acetaldehyde protein adducts form in the lungs of mice exposed to alcohol and cigarette smoke. Alcohol. Clin. Exp. Res., 35(6), 1106-1113. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2011.01443.x
79. Mabuchi R., Kurita A., Miyoshi N., Yokoyama A., Furuta T., Goda T., Suwa Y., Kan T., Amagai T., Ohshima H. (2012) Analysis of N(ε)-ethyllysine in human plasma proteins by gas chromatography-negative ion chemical ionization/mass spectrometry as a biomarker for exposure to acetaldehyde and alcohol. Alcohol. Clin. Exp. Res., 36(6), 1013-1020. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2011.01705.x
80. Бохан Н.А., Прокопьева В.Д., Иванова С.А., Ветлугина Т.П., Епимахова Е.В., Плотников Е.В., Ярыгина Е.Г., Бойко А.С. (2018) Окислительный стресс и его коррекция у больных алкогольной зависимостью (итоги исследований в НИИ психического здоровья Томского НИМЦ). Вопросы наркологии, 3, 27-59. [Bohan N.A., Prokopieva V.D., Ivanova S.A., Vetlugina T.P., Epimakhova E.V., Plotnikov E.V., Yarygina E.G., Boiko A.S. (2018) Oxidative stress and its correction in patients with alcohol dependence: Results from research at the mental health research institute of the Tomsk national research medical center. Voprosy Narkologii, 3, 27-59.]
81. Прокопьева В.Д., Ветлугина Т.П., Ярыгина Е.Г., Мандель А.И. (2018) Оценка периферических маркеров окислительного стресса у больных алкоголизмом. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, 9, 69-73. [Prokopieva V.D., Vetlugina T.P., Yarygina E.G., Mandel A.I. (2018) Assessment of oxidative stress peripheral markers in alcoholic patients. Mezhdunarodnyy Zhurnal Prikladnykh i Fundamental'nykh Issledovaniy, 9, 69-73.] DOI: 10.17513/mjpf.12389
82. Ветлугина Т.П., Прокопьева В.Д., Епимахова Е.В., Бойко А.С., Никитина В.Б., Бохан Н.А. (2022) Продукция цитокинов в культуре клеток крови больных алкогольной зависимостью и маркеры окислительного стресса аутологичной плазмы. Клеточные технологии в биологии и медицине, 1, 45-48. DOI: 10.47056/1814-3490-2022-1-45-48 [Vetlugina T.P., Prokopieva V.D., Epimakhova E.V., Boiko A.S., Nikitina V.B., Bokhan N.A. (2022) Cytokine production in whole blood cells culture of patients with alcohol dependence and autologous plasma oxidative stress markers. Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 1, 151-154.] DOI: 10.1007/s10517-022-05511-5
83. Chen C.H., Pan C.H., Chen C.C., Huang M.C. (2011) Increased oxidative DNA damage in patients with alcohol dependence and its correlation with alcohol withdrawal severity. Alcohol. Clin. Exp. Res., 35, 338-344. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2010.01349.x
84. Прокопьева В.Д., Ярыгина Е.Г., Плотников Е.В., Ветлугина Т.П. (2019) Исследование эффектов солей лития в присутствии этанола на продукт окислительного повреждения ДНК плазмы крови здоровых лиц и больных алкоголизмом. Сибирский вестник психиатрии и наркологии, 1, 5-11. [Prokopieva V.D., Yarygina E.G., Plotnikov E.V., Vetlugina T.P. (2019) Study of the effects of lithium salts in the presence of ethanol on the blood plasma product of oxidative DNA damage of healthy persons and alcoholic patients. Sibirskii Vestnik Psikhiiatrii i Narkologii, 1, 5-11.] DOI: 10.26617/1810-3111-2019-1(102)-5-11
85. Прокопьева В.Д., Тюлина О.В., Пытина Л.П., Бохан Н.А. (2005) Нарушение морфологии эритроцитов и окислительная модификация белков теней эритроцитов и плазмы крови при алкоголизме. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии, 2, 13-17. [Prokopieva V.D., Tyulina O.V., Pytina L.P., Bokhan N.A. (2005) The impaired morphology of red blood cells and the oxidative protein modification of erythrocyte ghosts and blood plasma in alcoholism. Voprosy Biologicheskoy, Meditsinskoy i Farmatsevticheskoy Khimii, 2, 13-17.]
86. Бишева И.В., Гамалея Н.Б., Дмитриева И.Г., Надеждин А.В., Тетенюва Е.Ю. (2007) Динамика показателей оксидантного стресса, системы антиоксидантной защиты, эндогенной интоксикации и биохимических маркеров поражения печени у больных алкоголизмом при лечении иммуномодулятором полиоксидонием. Наркология, 6(7), 40-45. [Bisheva I.V., Gamaleya N.B., Dmitrieva I.G., Nadezhdin A.V., Tetenova E.Yu. (2007) Dynamics of indicators of oxidative stress, antioxidant defense system, endogenous intoxication and biochemical markers of liver damage in patients with alcoholism during treatment with the immunomodulator polyoxidonium. Narcologiya, 6(7), 40-45.]
87. Цейликман В.Э., Бабин К.А., Виноградов Д.Б., Шатрова Ю.М., Изаровский Б.В., Манухина Е.Б., Дауни Г.Ф., Цейликман О.Б., Мингазов А.Х. (2013) Особенности окислительного стресса у больных алкогольным делирием, инфицированных вирусами гепатита С и иммунодефицита человека. Казанский медицинский журнал, 94(5), 778-781. [Tseylikman V.E., Babin K.A., Vinogradov D.B., Shatrova Yu.M., Izarovskiy B.V., Manukhina E.B., Dauni G.F., Tseylikman O.B., Mingazov A.Kh. (2013) Features of oxidative stress in patients with alcoholic delirium, infected with hepatitis C viruses and human immunodeficiency. Kazanskiy Meditsinskiy Zhurnal, 94(5), 778-781.]
88. Мингазов А.Х., Кривулин Е.Н., Бабин К.А., Шатрова Ю.М., Виноградов Д.Б. (2013) Гендерные особенности окислительной модификации белков плазмы крови больных алкоголизмом позднего возраста. Сибирский вестник психиатрии и наркологии, 3, 9-13. [Mingazov A.H., Krivulin E.N., Babin K.A., Shatrova Yu.M., Vinogradov D.B. (2013) Gender characteristics of blood plasma oxidative protein modification among older drinkers. Sibirskii Vestnik Psikhiiatrii i Narkologii, 3, 9-13.]
89. Паначев И.В., Виноградов Д.Б., Бабин К.А., Синицкий А.И. (2012) Особенности свободнорадикального окисления в эритроцитах и плазме крови при алкогольном делирии с преобладанием психотического компонента. Фундаментальные исследования, 4(2), 352-355. [Panachev I.V., Vinogradov D.B., Babin K.A., Sinititsky A.I. (2012) Features of free radical oxidation in erythrocytes and blood plasma in alcoholic delirium with a predominance of the psychotic component. Fundamental'nyye Issledovaniya, 4(2), 352-355.]

90. Березкин А.С., Говорин Н.В. (2018) Окислительный стресс у пациентов с алкогольным делирием. Социальная и клиническая психиатрия, **28**(4), 26-30. [Beryozkin A.S., Govorin N.V. (2018) Oxidative stress in patients with delirium tremens. Socialnaya i Klinicheskaya Psihiatriya, **28**(4), 26-30.]
91. Прокопьева В.Д., Ярыгина Е.Г., Мандель А.И. (2017) Динамика окислительной модификации белков и липидов плазмы крови у больных алкоголизмом в процессе терапии. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 3, 11-15. [Prokopieva V.D., Yarygina E.G., Mandel A.I. (2017) Dynamics of oxidative modification of proteins and lipids of blood plasma in alcoholic patients in the process of the therapy. Sibirskii Vestnik Psikhiatrii i Narkologii, 3, 11-15.] DOI: 10.26617/1810-3111-2017-3(96)-11-15
92. Осадчая О.И., Шматова Е.А., Боярская А.М. (2009) Метаболическая интоксикация и пути её коррекции у больных с алкогольным поражением печени. Внутренняя медицина, **3**(15), 67-70. [Osadchaya O.I., Shmatova Ye.A., Boyarskaya A.M. (2009) Metabolic intoxication and ways of its correction in patients with alcoholic liver damage. Vnutrennyaya Meditsina, **3**(15), 67-70.]
93. Brooks P.J. (1997) DNA damage, DNA repair, and alcohol toxicity – a review. Alcohol. Clin. Exp. Res., **21**(6), 1073-1082.
94. Deshpande N., Kandi S., Muddeshwar M., Ramana K.V. (2014) Effect of alcohol consumption and oxidative stress and its role in DNA damage. Am. J. Biomed. Res., **2**(1), 7-10. DOI: 10.12691/ajbr-2-1-2
95. Прокопьева В.Д., Ярыгина Е.Г., Бохан Н.А. (2021) Сравнительное изучение окисленных биомакромолекул плазмы крови здоровых лиц, больных депрессивными расстройствами и алкоголизмом. Наркология, **20**(1), 26-31. [Prokopieva V.D., Yarygina E.G., Bokhan N.A. (2021) Comparative study of oxidized biomacromolecules in blood plasma of healthy individuals, patients with depressive disorders and alcoholic patients. Narcologiya, **20**(1), 26-31.] DOI: 10.25557/1682-8313.2021.01.26-31
96. Kandi S., Deshpande N., Pinnelli V.B.K., Devaki R., Rao P., Ramana K.V. (2014) Alcoholism and its role in the development of oxidative stress and DNA damage: An insight. Am. J. Med. Sci. Med., **2**(3), 64-66. DOI: 10.12691/ajmsm-2-3-3
97. Guidolin V., Carlson E.S., Carra A., Villalta P.W., Maertens L.A., Hecht S.S., Balbo S. (2021) Identification of new markers of alcohol-derived DNA damage in humans. Biomolecules, **11**(3), 366-384. DOI: 10.3390/biom11030366
98. Garaycoechea J.I., Crossan G.P., Langevin F., Mulderrig L., Louzada S., Yang F., Guilbaud G., Park N., Roerink S., Nik-Zainal N., Stratton M.R., Patel K.J. (2018) Alcohol and endogenous aldehydes damage chromosomes and mutate stem cells. Nature, **553**(7687), 171-177 DOI: 10.1038/nature25154
99. Uchida D., Takaki A., Oyama A., Adachi T., Wada N., Onishi H., Okada H. (2020) Oxidative stress management in chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma. Nutrients, **12**(6), 1576. DOI: 10.3390/nu12061576

Поступила в редакцию: 14. 11. 2022.
После доработки: 24. 01. 2023.
Принята к печати: 10. 02. 2023.

FEATURES OF OXIDATIVE STRESS IN ALCOHOLISM

V.D. Prokopieva*, T.P. Vetlugina

Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
4 Aleutskaya str., Tomsk, 634014 Russia; *e-mail: valyaprok@mail.ru

The review considers molecular mechanisms underlying formation and development of oxidative stress (OS) in patients with alcohol dependence. The major attention is paid to the effects of ethanol and its metabolite acetaldehyde associated with additional sources of generation of reactive oxygen species (ROS) in response to exogenous ethanol. The own results of studies of the *in vitro* effect of ethanol and acetaldehyde on the concentration of peripheral OS markers — products of oxidative modification of proteins (protein carbonyls), lipids (lipid peroxidation products), DNA (8-hydroxy-2-deoxyguanosine, 8-OHdG) in blood plasma are presented. The changes in these parameters and the activity of antioxidant enzymes (SOD, catalase) in patients with alcohol dependence were analyzed. Own and literature data indicate that at a certain stage of the disease OS can play a protective rather than pathogenic role in the body.

The whole English version is available at <http://pbmc.ibmc.msk.ru>.

Key words: oxidative stress; reactive oxygen species; peripheral markers of oxidative stress; ethanol; alcoholism

Funding. The study was carried out within the framework of government business 075-01184-22-00 on the topic “Multidisciplinary study of clinical heterogeneity and pathobiological mechanisms of the progressive development of addictive disorders with the elaboration of innovative therapy and differentiated prevention programs”, registration number 122020200053-1.

Received: 14.11.2022; revised: 24.01.2023; accepted: 10.02.2023.