СЕКЦИЯ «МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ»

УДК 616.89-008.441.13:616.8-091.94-074

А. К. Абдул, П. И. Чепик, А. В. Казачок, А. В. Гончарик, Т. С. Колесникова

Научный руководитель: к.б.н., доцент Ж. А. Ибрагимова

Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины Учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» г. Минск, Республика Беларусь

БИОМАРКЕРЫ АКТИВАЦИИ НЕЙРОГЛИИ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

Введение

Хроническое употребление алкоголя представляет собой серьезную медико-социальную проблему, обусловленную его полиорганным токсическим действием. Патогенез алкогольной зависимости неразрывно связан с развитием атрофических и дегенеративных изменений головного мозга. При этом ключевым звеном данных нарушений выступает длительное воздействие этанола, которое приводит к нарушению проницаемости гематоэнцефалического барьера. Следствием этого процесса является развитие нейровоспаления, активация микроглии и дисбаланс цитокинового каскада. Биомаркеры активации нейроглии – это специфические молекулы, экспрессия которых повышается при нейровоспалительных процессах и повреждениях ЦНС, что указывает на переход микроглии и астроцитов в реактивное состояние. К числу таких маркеров относят глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), отражающий степень астроглиоза, а также провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1α (ИЛ–1α) и фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), которые секретируются активированной микроглией и поддерживают нейровоспалительный каскад. Помимо этого, важным индикатором повреждения нервной ткани при алкогольной интоксикации выступает общий белок миелина – структурный компонент миелиновой оболочки, появление которого в биологических жидкостях свидетельствует о демиелинизации. В условиях повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера возможно также формирование аутоиммунного ответа к компонентам нервной ткани, что может оцениваться по уровню антител к GFAP и общему белку миелина. В связи с этим, исследование нейронных и глиальных биомаркеров и провоспалительных цитокинов в контексте алкогольной зависимости как нейротоксического фактора является актуальным направлением медико-биологических наук [1].

Цель

Определить содержание маркеров активации нейроглии и аутоиммунного повреждения к при алкогольной зависимости.

Материал и методы исследования

В исследование вошло 130 пациентов, состоящих на наркологическом учете в учреждении здравоохранения «Минский областной клинический центр «Психиатрия-наркология». В группы исследования включали пациентов с верифицированными диагнозами «Пагубное (с вредными последствиями) употребление алкоголя» (код МКБ–10: F10.1), а также «Синдром алкогольной зависимости» (код МКБ–10: F10.2).

Группа с диагнозом «Синдром алкогольной зависимости» представлена 75 пациентами в возрасте от 20 до 40 лет (средний возраст 32±5 лет).

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

Группа сравнения состояла из 30 здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу, которые не употребляли психоактивные вещества, не имели психических и поведенческих расстройств в анамнезе.

Для определения концентрации исследуемых маркеров в плазме крови методом твердофазного иммуноферментного анализа использовали коммерческие тест-системы 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 стандартного 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 для статистической обработки результатов непараметрические методы. Полученные данные представляли в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й÷75-й процентили). Для оценки различий между двумя независимыми группами использовали непараметрический *U*-критерий Манна – Уитни. Для анализа зависимых выборок применяли критерий Уилкоксона. Для оценки взаимосвязи между исследуемыми показателями использовали ранговый корреляционный анализ Спирмена. Критический уровень значимости принимали равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе исследования были изучены уровни глиального фибриллярного кислого белка (GFAP), общего белка миелина (MBP), аутоантител к ним, а также провоспалительных цитокинов (ФНО-α и ИЛ-1β).

При сравнительном анализе связанных пар «антиген – аутоантитело» установлено статистически значимое преобладание уровня аутоантител над содержанием соответствующих белков. В группе с алкогольной зависимостью (F10.2) различия для пары MBP/anti-MBP составили $Z=4,93$ ($p<0,001$), для пары GFAP/anti-GFAP – $Z=4,9$ ($p<0,001$). В группе умеренно употребляющих алкоголь (F10.1) также выявлено значимое превышение anti-MBP над MBP ($Z=4,62$; $p<0,001$) и anti-GFAP над GFAP ($Z=4,3$; $p<0,001$).

Полученные данные могут указывать на более высокую стабильность антител в кровотоке и отражать дисбаланс между продукцией нейроантигенов и их клиренсом при хронической алкогольной интоксикации.

Корреляционный анализ выявил наличие сильных положительных связей между уровнями каждого из исследованных белков и соответствующих аутоантител в обеих группах. Обнаружена сильная положительная корреляция между уровнем белка MBP и антителами к нему ($r=0,94$; $p<0,001$), а также между GFAP и соответствующими аутоантителами ($r=0,62$; $p<0,001$). Помимо этого, выявлена значимая положительная связь между уровнями MBP и GFAP ($r = 0,85$; $p<0,001$) в группе с синдромом алкогольной зависимости.

В группе пациентов, употребляющих алкоголь с вредными последствиями, наблюдалась схожая картина: положительные корреляции между MBP и anti-MBP ($r=0,66$; $p<0,001$), между GFAP и anti-GFAP ($r=0,63$; $p<0,001$), а также между MBP и GFAP ($r=0,76$; $p<0,001$).

Кроме того, в обеих группах обнаружены значимые положительные корреляции между уровнями антител к разным нейроантигенам (anti-GFAP и anti-MBP): в группе с синдромом зависимости $r=0,72$, в группе с вредными последствиями $r=0,55$ ($p<0,05$).

Полученные взаимосвязи могут свидетельствовать о формировании при алкогольной зависимости скоординированного иммунного ответа на компоненты нервной ткани, что, ве-

роятно, обусловлено хроническим нейровоспалением и повреждением гематоэнцефалического барьера, способствующим высвобождению нейроантигенов и развитию сопряженных аутоиммунных реакций [2].

Анализ провоспалительных цитокинов оказал разнонаправленные изменения в обследованных группах. Концентрация ИЛ1β во всех трех группах находилась в близких пределах: в группе 1 (F10.2) медиана составила 0,95 пг/мл (0,73–1,1 пг/мл), в группе 2 (F10.1) – 0,98 (0,80–1,46) пг/мл, в контроле – 0,90 (0,73–1,08) пг/мл. Статистически значимых межгрупповых различий по данному цитокину не обнаружено ($p>0,05$).

В отношении ФНОα выявлена иная закономерность. В обеих группах пациентов наблюдалось статистически значимое снижение концентрации ФНОα по сравнению с контролем: в группе 1 (F10.2) медиана составила 1,28 (0,8–1,56) пг/мл ($p = 0,01$), в группе 2 (F10.1) – 1,1 (0,77–1,39) пг/мл ($p = 0,003$). Уровень цитокина ФНОα в группе здоровых лиц составил 1,65 (1,36–1,86) пг/мл. Различия между группами пациентов (F10.2 и F10.1) не достигли статистической значимости.

Обнаруженное снижение уровня ФНОα при хронической алкогольной интоксикации, вероятно, отражает не столь простое истощение провоспалительного потенциала, сколько глубокую дисрегуляцию цитокиновой сети. Хроническое воздействие этанола способно нарушать тонкие механизмы обратной связи в иммунной системе, приводя к несогласованным изменениям разных медиаторов. В данном случае снижение ФНОα может быть следствием активации компенсаторных противовоспалительных либо результатом нарушения внутриклеточных сигнальных путей в иммунокомпетентных клетках. Разнонаправленный характер изменений является характерным признаком иммунной дисфункции, формирующейся на фоне длительной алкогольной интоксикации, и может вносить вклад в нарушение элиминации патогенов и поддержание хронического воспалительного фона в ЦНС [3].

Выводы

В результате исследования установлено статистически значимое преобладание уровня антител над содержанием соответствующих нейробелков (GFAP и MBP), а также выявлены сильные корреляционные связи между ними, что свидетельствует о формировании скоординированного иммунного ответа на фоне хронической алкогольной интоксикации. Обнаружены разнонаправленные изменения цитокинового профиля, что может являться признаком иммунной дисрегуляции. Выявленные изменения в совокупности свидетельствуют о патогенетической значимости аутоиммунных и цитокиновых механизмов в развитии алкоголь-ассоциированного повреждения ЦНС и требуют дальнейшего изучения на молекулярном уровне.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Neurobiology of alcohol seeking behavior / E. Domi [et al.] // J Neurochem. – 2021. – Vol. 157, № 5. – P. 1585–1597.

2. Neuroimmune Mechanisms in Alcohol Use Disorder: Microglial Modulation and Therapeutic Horizons / J. H. Ye, W. Z. F. Chaudhry [et al.] // Psychoactives. – 2025. – Vol. 4, № 3. – P. 1–28.

3. Цитокины и нейроспецифические белки у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя / М. Ю. Юркевич, Ж. А. Ибрагимова, А. К. Абдул [и др.] // Cifra. Медико-биологические науки. – 2025. – № 3. – С. 1–4.