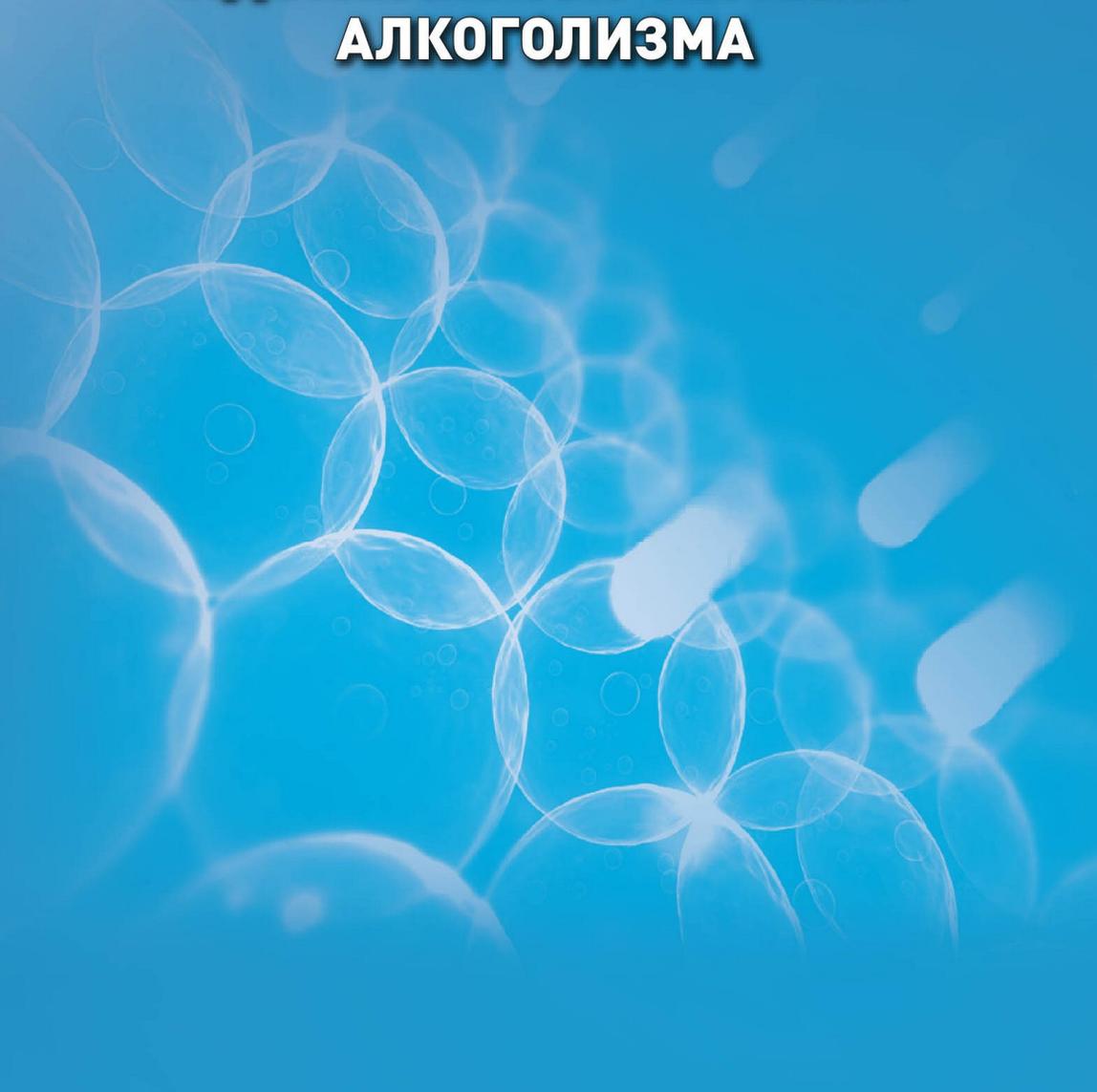


Т.П. Ветлугина, В.Д. Прокопьева, Н.А. Бохан

**БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ
АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ
АЛКОГОЛИЗМА**



ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ

Т.П. Ветлугина, В.Д. Прокопьева, Н.А. Бохан

**БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ
АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ
АЛКОГОЛИЗМА**

Томск
Издательство Томского государственного университета
2023

УДК 616.89:612.017.1: 616-003.72

ББК 343.225.3

В39

Ветлугина Т.П., Прокопьева В.Д., Бохан Н.А.

В39 Биологические основы адьювантной терапии алкоголизма. – Томск : Издательство Томского государственного университета, 2023. – 208 с.

ISBN 978-5-907572-88-1

В монографии освещены результаты современных исследований роли системы иммунитета и окислительного стресса в патогенезе алкоголизма, представлено теоретическое обоснование адьювантной терапии, направленной на повышение эффективности лечения этой патологии. Приведены литературные данные и результаты собственных исследований включения в базисную терапию алкоголизма дополнительных лекарственных средств (энтеросорбенты, пробиотики, иммуномодуляторы, антиоксиданты) и немедикаментозных методов, как правило, применяемых для лечения других патологий. Описаны биологические эффекты солей лития, как основы новых отечественных фармакологических средств с комбинированным нормотимическим, антиоксидантным, мембранопротекторным действием.

Для специалистов в области психиатрии и наркологии, иммунологии, биохимии, патофизиологии.

УДК 616.89:612.017.1: 616-003.72

ББК 343.225.3

Рецензенты:

Е.В. Маркова, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник и руководитель лаборатории нейроиммунологии НИИ фундаментальной и клинической иммунологии РАН, главный научный сотрудник лаборатории молекулярной патологии Новосибирского национального исследовательского государственного университета;

М.А. Большаков, доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры физиологии человека и животных Национального исследовательского Томского государственного университета

ISBN 978-5-907572-88-1

© Ветлугина Т.П., Прокопьева В.Д., Бохан Н.А., 2023

RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES
TOMSK NATIONAL RESEARCH MEDICAL CENTER
MENTAL HEALTH RESEARCH INSTITUTE

T.P. Vetlugina, V.D. Prokopieva, N.A. Bokhan

**BIOLOGICAL BASIS
OF ADJUVANT THERAPY
FOR ALCOHOLISM**

Tomsk
TSU Press
2023

UDC 616.89:612.017.1: 616-003.72
LBC 343.225.3

Vetlugina T.P., Prokopieva V.D., Bokhan N.A.

Biological basis of adjuvant therapy for alcoholism. –
Tomsk : TSU Press, 2023. – 208 p.

ISBN 978-5-907572-88-1

The monograph covers the results of modern research on the role of the immune system and oxidative stress in the pathogenesis of alcoholism, providing a theoretical basis for adjuvant therapy aimed at increasing the effectiveness of treatment for this condition. The literature data and the results of our own research on the inclusion of additional drugs (enterosorbents, probiotics, immunomodulators, antioxidants) and non-drug methods in the basic therapy of alcoholism are presented. These methods are usually used for the treatment of other pathologies. The biological effects of lithium salts are described as the basis of new domestic pharmacological agents with combined normothymic, antioxidant, and membrane-protective actions.

For specialists in the field of psychiatry and narcology, immunology, biochemistry, pathophysiology

UDC 616.89:612.017.1: 616-003.72
LBC 343.225.3

Reviewers:

E.V. Markova, Doctor of Medical Sciences, Professor,
Chief Researcher and Head of Neuroimmunology Lab.,

Federal State Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology,
Chief Researcher of Molecular Pathology Lab., Novosibirsk State University;

M.A. Bolshakov, Doctor of Biological Sciences, Professor, Department of Human
and Animal Physiology National Research Tomsk State University

Оглавление

Список сокращений	9
Предисловие	11
Часть I. Биологические факторы в патогенезе алкоголизма	13
Глава 1. Система иммунитета при алкогольной зависимости	13
1.1. Иммунная система организма (основные положения)	15
1.1.1. Компоненты врожденного и адаптивного иммунитета	16
1.1.2. Развитие иммунного ответа	18
1.2. Система иммунитета в механизмах формирования алкогольной зависимости	22
1.2.1. Алкоголь и врожденный иммунитет	22
1.2.2. Алкоголь и адаптивный иммунитет	28
1.2.3. Алкоголь и цитокины	32
Глава 2. Окислительный стресс в патогенезе алкогольной зависимости	37
2.1. Окислительный стресс (основные понятия)	37
2.1.1. Активные формы кислорода	37
2.1.2. Антиоксидантная система	41
2.1.3. Продукты окислительной модификации макромолекул	46
2.2. Окислительный стресс в механизмах формирования алкогольной зависимости	49
2.2.1. Влияние алкоголя на образование активных форм кислорода	51
2.2.2. Влияние алкоголя на антиоксидантную систему	56
2.2.3. Алкоголь и продукты окислительной модификации макромолекул	60
Часть II. Адыювантная терапия алкоголизма	66
Глава 3. Методы иммунокоррекции в реабилитационном комплексе алкоголизма	68
3.1. Иммунореабилитация и иммуноактивные препараты	68

3.2. Медикаментозная иммунокоррекция при алкоголизме ...	72
3.2.1. Микробиота кишечника как терапевтическая мишень при алкоголизме	72
3.2.2. Воспаление и нейроиммунная дисрегуляция – терапевтическая мишень при алкоголизме	84
3.2.3. Сверхвысокие разведения антител к эндогенным регуляторам	97
Глава 4. Антиоксидантная терапия алкоголизма	109
4.1. Антиоксиданты на основе растительного сырья	110
4.2. Метаболические средства с антиоксидантной активностью	115
4.2.1. Препараты на основе витаминоподобных веществ	115
4.2.2. Препараты, содержащие янтарную кислоту	117
4.2.3. Кортексин, карнозин (севитин)	121
4.3. Новые соли лития: биологические эффекты	128
4.3.1. Антиоксидантные свойства солей лития	129
4.3.2. Мембранопротекторный эффект солей лития	133
Глава 5. Немедикаментозная терапия алкоголизма	137
5.1. Транскраниальная магнитная стимуляция	137
5.2. Микроволновая резонансная терапия (КВЧ-терапия)	139
5.2.1. Клинический эффект КВЧ-терапии	142
5.2.2. Влияние КВЧ-терапии на выраженность окислительного стресса	144
5.3. Кислородно-гипертермическая релаксация	150
Заключение	156
Список литературы	167

Contents

List of abbreviations	9
Preface	11
Part I. Biological factors in the pathogenesis of alcoholism	13
Chapter 1. The immune system in alcohol dependence	13
1.1. The immune system of the body (basic provisions)	15
1.1.1. Components of innate and adaptive immunity	16
1.1.2. Development of the immune response	18
1.2. The immune system in the mechanisms of alcohol dependence formation	22
1.2.1. Alcohol and innate immunity	22
1.2.2. Alcohol and adaptive immunity	28
1.2.3. Alcohol and cytokines	32
Chapter 2. Oxidative stress in the pathogenesis of alcohol dependence	37
2.1. Oxidative stress (basic concepts)	37
2.1.1. Reactive oxygen species	37
2.1.2. Antioxidant system	41
2.1.3. Products of oxidative modification of macromolecules	46
2.2. Oxidative stress in the mechanisms of alcohol dependence formation	49
2.2.1. Influence of alcohol on the formation of reactive oxygen species	51
2.2.2. Influence of alcohol on the antioxidant system	56
2.2.3. Alcohol and products of oxidative modification of macromolecules	60
Part II. Adjuvant therapy of alcoholism	66
Chapter 3. Methods of immunocorrection in the rehabilitation complex of alcoholism	68
3.1. Immunorehabilitation and immunoactive drugs	68
3.2. Drug immunocorrection in alcoholism	72

3.2.1. Gut microbiota as a therapeutic target for alcoholism	72
3.2.2. Inflammation and neuroimmune dysregulation – a therapeutic target for alcoholism	84
3.2.3. Ultra-high dilutions of antibodies to endogenous regulators	97
Chapter 4. Antioxidant therapy in alcoholism	109
4.1. Antioxidants based on plant materials	110
4.2. Metabolic agents with antioxidant activity	115
4.2.1. Preparations based on vitamin-like substances	115
4.2.2. Preparations containing succinic acid	117
4.2.3. Cortexin, carnosine (sevitin)	121
4.3. New lithium salts: biological effects	128
4.3.1. Antioxidant properties of lithium salts	129
4.3.2. Membranoprotective effect of lithium salts	133
Chapter 5. Non-drug therapy for alcoholism	137
5.1. Transcranial magnetic stimulation	137
5.2. Microwave resonance therapy (extremely high-frequency therapy or EHF-therapy)	139
5.2.1. Clinical effect of EHF-therapy	142
5.2.2. Effect of EHF-therapy on the severity of oxidative stress	144
5.3. Oxygen-hyperthermic relaxation	150
Conclusion	156
References	167

Список сокращений

- ААС – алкогольный абстинентный синдром
АДГ – алкогольдегидрогеназа
АлДГ – ацетальдегиддегидрогеназа
АЗКЦ – антителозависимая клеточная цитотоксичность
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АОС – антиоксидантная система
АСТ – аспаратаминотрансфераза
АФК – активные формы кислорода
ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
ГБТБ – гидроперекись третичного бутила
ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза
ГКГС – главный комплекс гистосовместимости
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
ДЛПФК – дорсолатеральная префронтальная кора мозга
ИЛ (IL) – интерлейкины
КВЧ – крайне высокая частота
ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации
ЛПС (LPS) – липополисахариды
МДА – малоновый диальдегид
МСМ – молекулы средней массы
ОС – окислительный стресс
ПАВ – психоактивные вещества
ПО – полиоксидоний
ПОЛ – перекисное окисление липидов
СОД – супероксиддисмутазы
ТБК – тиобарбитуровая кислота
ТБК-РП – ТБК-реактивные продукты

- ТМС – транскраниальная магнитная стимуляция
- ФИ – фагоцитарный индекс
- ФНО (TNF) – фактор некроза опухоли
- ФЧ – фагоцитарное число
- ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
- ЦТЛ – цитотоксические Т-лимфоциты
- 8-OHdG – 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин
- BCR – В-клеточные рецепторы
- BDNF – мозговой нейротрофический фактор
- CYP2E1 – этанол-индуцируемая изоформа цитохрома-P450
- GSH – глутатион
- Ig M, Ig G, Ig A – иммуноглобулины классов M, G, A
- IFN – интерферон
- iNOS – индуцибельная синтаза оксида азота
- MCP1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок
- NF-κB – ядерный фактор κB (транскрипционный фактор)
- NK – естественные (натуральные) клетки-киллеры
- PAMPs – патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (pathogen-associated molecular patterns)
- PGN – пептидогликан
- PRR – паттерн-распознающие рецепторы
- TCR – Т-клеточные рецепторы
- TLR – Toll-подобные рецепторы (*Toll-like receptors*)
- Th – Т-хелперы

Предисловие

Алкоголизм как одно из основных зависимых состояний остается во всем мире серьезной медико-социальной проблемой в связи с неуклонным ростом этой патологии, тяжестью ее последствий, низкой эффективностью лечения. Приоритетными направлениями наркологической науки и практики остаются совершенствование существующих и разработка новых методов и средств комплексного лечения и реабилитации наркологических больных. Это продиктовано сложностью терапии алкогольной зависимости, поскольку, кроме базовых реакций ЦНС на действие алкоголя, в патогенез заболевания вовлечены общебиологические процессы, важнейшими из которых являются нейроиммунный дисбаланс, воспаление, окислительный стресс. Нарушения иммунной и антиоксидантной защиты, наличие у больных алкоголизмом сопутствующей соматической патологии в существенной мере ограничивают применение традиционных психотропных средств.

Рациональным подходом к решению этой проблемы может стать адьювантная терапия, которая назначается в дополнение к основному (стандартному) лечению. Термин «адьювантная терапия» (лат. *adjuvāre* – помочь) был введен в конце 1960-х гг. в онкологии. Результаты рандомизированного испытания, начатого в 1958 г. в рамках National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), показали, что терапия с дополнитель-

ным включением алкилирующего агента тиотепы после первоначальной радикальной мастэктомии значительно снижала частоту рецидивов у женщин (Anampa, Makower, Sparano, 2015). Эти данные были подтверждены другими исследованиями с включением химиотерапии, иммунотерапии, гормональной и лучевой терапии, что сделало адьювантную терапию общепринятой в онкологии.

В настоящее время область применения адьювантной терапии значительно расширилась, сегодня данный вид лечения применяется и при других заболеваниях – инфекционных (Hui et al., 2018), сердечно-сосудистых (Wu et al., 2017; Кочетков и др., 2020), неврологических (Якупов, 2019), психических (Kikuchi, 2020; Медведев, 2021). Важно отметить, что при этой терапии могут быть использованы различные дополнительные препараты не по прямому назначению к основному заболеванию, а уже одобренные в качестве безопасных и эффективных лекарственных средств лечения других патологий.

В монографии представлены литературные данные и результаты собственных исследований фундаментальных процессов, вовлеченных в патогенез алкоголизма (алкогольной зависимости) и обусловленных длительным повреждающим действием этанола на клетки, системы и органы. Особое внимание уделено обоснованию показаний и целесообразности включения в стандартный терапевтический комплекс больных алкоголизмом адьювантной терапии, направленной на молекулярные мишени токсического воздействия этанола.

Часть I

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ АЛКОГОЛИЗМА

Патофизиология расстройства, связанного с употреблением алкоголя, не совсем ясна, поскольку в эффектах влияния этанола и продуктов его метаболизма на клетки, органы и системы организма задействованы многие молекулярные механизмы и метаболические пути, без изучения которых невозможно определить те ключевые мишени, терапевтическое воздействие на которые даст положительный эффект при лечении алкоголизма. Значительный вклад в формирование и течение алкогольной зависимости вносят система иммунитета и окислительный стресс.

Глава 1. Система иммунитета при алкогольной зависимости

Базовым механизмом формирования зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) считается эмоционально-позитивная реакция, возникающая в ответ на химическое действие алкоголя и других ПАВ в областях стволовых и лимбических структур мозга, где располагается система

подкрепления. Эта система функционирует при участии нейромедиаторов, в первую очередь дофамина, и вносит свой вклад в регуляцию эмоционального состояния, мотивационной сферы, психофизического тонуса; она связана с поведенческими характеристиками алкоголизма и зависимостью (Анохина, 2013, 2017; Vetreno, Crews, 2014; Domi et al., 2021).

Лимбико-диэнцефальная система мозга является также ключевым отделом регуляции функций иммунитета. Совокупность данных о формировании определенных паттернов биоэлектрической и нейрохимической активности в структурах ЦНС в ответ на антигенный стимул, о влиянии этой активности на силу иммунной реакции, о наличии на мембране лимфоидных клеток рецепторов практически ко всем нейротрансмиттерам, нейропептидам свидетельствует о нервной регуляции функции иммунной системы. Проникновение в мозг через барьерные зоны периферических цитокинов и нейроантител, изменяющих активность нейротрансмиттерных систем и модулирующих поведенческие реакции, наличие на тканях мозга рецепторов к цитокинам, продукция лимфоидными клетками ряда нейрогормонов и опиоидных пептидов – факты регуляторного влияния системы иммунитета на функцию нервной системы (Абрамов, 1991; Девойно, Идова, Альперина, 2009; Крыжановский и др., 2010; Корнева, Перекрест, 2013). Длительное потребление алкоголя сопровождается значительной перестройкой нейромедиаторных процессов, дисрегуляцией врожденного и адаптивного иммунитета, нарушением нейроиммунного взаимодействия, опосредующих поведенческие реакции и алкогольную зави-

симость (Семке и др., 2003; Erickson et al., 2019; Парахонский, 2020; Маркова, 2021).

1.1. Иммунная система организма (основные положения)

Система иммунитета – сложная, многокомпонентная система клеток, тканей и органов, объединенных сетью кровеносных и лимфатических сосудов, главной функцией которой является поддержание генетического постоянства внутренней среды организма за счет распознавания и устранения «чужого» независимо от экзогенного или эндогенного происхождения. Основными феноменами иммунитета являются: невосприимчивость организма к возбудителям инфекций; толерантность к антигенам – не отвечать на «свое» и отторгать «чужое»; гиперчувствительность – повышенная реакция на антигены-аллергены; аутоиммунитет – реакции на собственные (не чужеродные) вещества – аутоантигены; иммунологическая память – способность отвечать усиленной и быстрой реакцией на повторный контакт с тем же антигеном. В организме иммунная система функционирует во взаимодействии с нервной и эндокринной системами, формируя единый нейроиммуноэндокринный регуляторный комплекс.

В данном разделе кратко приведены основные положения о компонентах врожденного и адаптивного иммунитета, этапах развития иммунного ответа. Фундаментальные сведения о строении и функционировании системы иммунитета в норме

и патологии изложены в трудах отечественных ученых (см.: Петров, 1987; Хаитов, 2016; Климов, 2017).

1.1.1. Компоненты врожденного и адаптивного иммунитета

Врожденный (естественный, неспецифический) иммунитет – это первая линия защиты организма от патогенов. Основными компонентами врожденного иммунитета являются физические и физиологические барьеры (эпителий кожи, слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей, температура тела, рН желудочного сока); белки крови (гуморальное звено); иммунные клетки. Гуморальное звено включает лизоцим, комплемент, естественные IgG-антитела, белки острой фазы, цитокины, хемокины и другие биологически активные вещества. Клеточно-опосредованное звено врожденного иммунитета составляют тканевые макрофаги (клетки Купфера в печени, микроглия в ткани головного мозга, клетки Лангерганса в коже или альвеолярные макрофаги в легких), дендритные клетки, моноциты, нейтрофилы, натуральные клетки-киллеры – NK (Хоченков, 2008; Davies, Taylor, 2015; Mandal, Viswanathan, 2015; Долгушин, 2019).

Иммунные клетки врождённого иммунитета обладают способностью распознавать чужеродные агенты и уничтожать их путем фагоцитоза. Они несут на своей поверхности паттерн-распознающие рецепторы (PRRs), среди них – Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors – TLRs) для распознавания патогенов и их производных – патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (pathogen-associated molecular patterns) – PAMP (PAMPs), их поглоще-

ния и киллинга. Идентифицировано несколько подтипов Toll-подобных рецепторов в соответствии с их локализацией и распознаванием PAMP. Показано, что TLR1-6 находятся во внеклеточном пространстве на плазматической мембране иммунных клеток и распознают в основном микробные структуры (липиды, белки). TLR3, 7–9 локализованы во внутриклеточных компартментах на мембране эндосомы и обнаруживают нуклеиновые кислоты бактерий и вирусов, а также патогенные эндогенные нуклеиновые кислоты (Takeuchi, Akira, 2010; Kawasaki, Kawai, 2014). Фагоцитирующие клетки, помимо TLRs, имеют и множество других паттерн-распознающих рецепторов: Nod-подобные рецепторы (NLR – Nod-like-receptor), рецепторы семейства лектинов C-типа, маннозный рецептор, Дектин-1, рецепторы комплемента, Fc-рецепторы и др. (Goodridge, Underhill, Touret, 2012; Воробьева, 2014).

Центральной клеткой *адаптивного (приобретенного) иммунитета* является лимфоцит. Лимфоидная стволовая клетка дифференцируется в тимусе в зрелые Т-лимфоциты, в костном мозге – в В-лимфоциты. Клетки адаптивного иммунитета несут на своей поверхности специализированные Т-клеточные (TCR – *T-cell receptor*) и В-клеточные (BCR – *B-cell receptor*) рецепторы, способные распознавать множество антигенов, и каждая клетка имеет индивидуальный рецептор к конкретному антигену. Популяции иммунокомпетентных клеток (иммуноцитов) отличаются поверхностными антигенами, которые появляются на мембране клеток в процессе созревания и дифференцировки. Они получили название CD-антигенов (clusters of differentiation). В настоящее время

известно более 200 дифференцировочных антигенов-маркеров. Основными антигенспецифическими клонами являются Т-лимфоциты с маркерами CD3, а также их подтипы с маркерами CD4 (Т-хелперы) и CD8 (цитотоксические Т-лимфоциты – ЦТЛ). Из наивных В-лимфоцитов в процессе иммунного ответа образуются плазматические клетки – продуценты антител. Важной особенностью адаптивного иммунитета является иммунологическая память – более быстрая реакция на повторное поступление антигена за счет дифференцировки иммуноцитов в Т- и В-клетки памяти при первичной встрече с антигеном и увеличение их численности в антигенспецифических кломах лимфоцитов (Петров, Хаитов, Черешнев, 2017; Inoue, Shinnakasu, Kurosaki, 2022).

1.1.2. Развитие иммунного ответа

Первыми в защиту организма от «чужого» включаются фагоцитирующие клетки. Активированные макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы начинают продуцировать белки острой фазы и различные провоспалительные цитокины/хемокины, вовлекая в процесс защиты все новые и новые клетки. Происходит процессинг поглощенной клетками антигена – расщепление белковой молекулы на отдельные пептидные фрагменты. Процессированный антиген экспрессируется на поверхность клетки в комплексе с собственными антигенами главного комплекса гистосовместимости I класса или II класса (ГКГС I, II); начинается развитие адаптивного, т.е. специфического, иммунного ответа.

Антигенпрезентирующие клетки врожденного иммунитета (макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы) представляют антиген Т-лимфоцитам. Т-клеточный рецептор Т-хелперов распознает микробные пептиды, а CD4-рецептор Т-хелперов должен распознать антигенные детерминанты ГКГС II (двойное распознавание). Биологический смысл двойного распознавания состоит в том, чтобы обеспечить участие в специфическом иммунном ответе только аутологичных клеток.

Наивные Т-клетки CD4 при активации в зависимости от силы передачи сигналов Т-клеточного рецептора и клеточного метаболизма дифференцируются в отдельные популяции Т-хелперов (Th), которые продуцируют специфичные цитокины. Считается, что Th1 популяция продуцирует интерфероны (IFN) и опосредует иммунитет против внутриклеточных патогенов, включая вирусы, простейшие и бактерии (клеточный иммунитет). Клетки Th2, продуцируя IL-4, IL-5 и IL-13, способствуют гуморальному иммунитету и аллергическим реакциям. Клетки Th17 продуцируют три основных цитокина (IL-17A, IL-17F, IL-22) и ответственны за различные формы аутоиммунитета. Кроме того, наивные Т-клетки CD4 могут развиваться в регуляторные Т-клетки (Treg), регулирующие силу иммунного ответа при поддержании иммунной толерантности, и в Т-клетки иммунологической памяти CD45RO⁺, которые сохраняют рецепторы к определенному антигену до 10–15 лет и обеспечивают ускоренный иммунный ответ по вторичному типу при повторном попадании данного антигена в организм.

При гуморальном иммунном ответе В-клетка, получив сигнал от Th2, распознает антиген с помощью своих BCRs.