

Д. И. Перегуд, С. А. Игумнов, Н. Н. Теребилина, А. И. Корольков,
М. Л. Аркус, В. Ю. Баронец, А. С. Лобачева

ВЗАИМОСВЯЗЬ БИОХИМИЧЕСКИХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ МОЗГОВОЙ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЙ ФАКТОР (BDNF), С ТЯЖЕСТЬЮ АЛКОГОЛЬНОГО АБСТИНЕНТНОГО СИНДРОМА

*Национальный научный центр наркологии –
филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
психиатрии и наркологии им. В. П. Сербского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации*

Цель настоящей работы: определение уровня мозгового нейротрофического фактора (BDNF, brain-derived neurotrophic factor) в сыворотке крови лиц с синдромом зависимости от алкоголя в динамике синдрома отмены алкоголя (СОА), а также сопоставление полученных результатов с клинической картиной и эффективностью терапевтической программы.

Материал и методы. Уровень BDNF в сыворотке крови определяли с помощью ИФА. Динамику выраженности синдрома отмены алкоголя (СОА), а также показатели, характеризующие психоэмоциональный статус и когнитивные способности пациентов, оценивали посредством соответствующих психометрических шкал. Исследования проводили на 2-ой, 8-ой и 21-ый день абстиненции. Обследовано 70 пациентов с синдромом зависимости от алкоголя в динамике СОА, которые соответствовали критериям включения и дали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Результаты и обсуждение. По мере редукции симптоматики СОА наблюдалось достоверное повышение уровня BDNF в сыворотке крови: на 21-й день абстиненции уровень BDNF был значительно выше значений на 2-й и 8-й день абстиненции. На 8-й день абстиненции BDNF в сыворотке крови образует прямые корреляционные отношения с уровнем личностной тревожности измеренной с помощью шкалы Ч. Спилбергера в модификации Ю. Л. Ханина. Согласно множественному регрессионному анализу на 21-й день абстиненции BDNF может предсказать выраженность влечения к алкоголю, установленной с помощью Пенсильванской шкалы влечения к алкоголю.

Заключение. Таким образом содержание BDNF в сыворотке крови может выступать независимым прогностическим маркером успешности оказания помощи при терапии СОА.

Ключевые слова: мозговой нейротрофический фактор (BDNF), brain-derived neurotrophic factor), сыворотка крови, синдромом зависимости от алкоголя, синдром отмены алкоголя (СОА).

*D. I. Peregud, S. A. Igumnov, N. N. Terebilina, A. I. Korolkov,
M. L. Arkus, V. Yu. Baronets, A. S. Lobacheva*

THE RELATIONSHIP OF BIOCHEMICAL AND GENETIC PARAMETERS CHARACTERIZING BRAIN NEUROTROPHIC FACTOR (BDNF) WITH THE SEVERITY OF ALCOHOL WITHDRAWAL SYNDROME

The purpose of this work is to determine the level of brain neurotrophic factor (BDNF, brain-derived neurotrophic factor) in the blood serum of individuals with alcohol dependence syndrome in the dynamics of alcohol withdrawal syndrome (COA), as well as to compare the results obtained with the clinical picture and the effectiveness of the therapeutic program.

Material and methods. The level of BDNF in the blood serum was determined using ELISA. The dynamics of the severity of alcohol withdrawal syndrome (COA), as well as indicators characterizing the psychoemotional status and cognitive abilities of patients, were evaluated using appropriate

psychometric scales. The studies were conducted on the 2nd, 8th and 21st days of abstinence. There were examined 70 patients with alcohol dependence syndrome in the dynamics of COA, who met the inclusion criteria and gave informed voluntary consent to participate in the study.

Results and discussion. As the symptoms of COA decreased, there was a significant increase in the level of BDNF in the blood serum: on the 21st day of abstinence, the level of BDNF was significantly higher than the values on the 2nd and 8th day of abstinence. On the 8th day of abstinence, BDNF in the blood serum forms a direct correlation with the level of personal anxiety measured using the H scale Ch. Spielberger in the modification of Y. L. Khanin. According to multiple regression analysis on the 21st day of abstinence, BDNF can predict the severity of attraction to alcohol, established using the Pennsylvania scale of attraction to alcohol.

Conclusion. Thus, the content of BDNF in the blood serum can act as an independent prognostic marker of the success of care in the treatment of COA.

Key words: brain neurotrophic factor (BDNF), brain-derived neurotrophic factor, blood serum, alcohol dependence syndrome, alcohol withdrawal syndrome (COA).

Злоупотребление алкоголем оказывает комплексное воздействие на ЦНС: активируя специфические сигнальные каскады он запускает транскрипцию и трансляцию ряда генов, что изменяет активность групп нейронов в отдельных областях головного мозга, при этом определенная роль в патогенезе зависимости от алкоголя отводится нейротрофическому фактору мозга (BDNF, brain-derived neurotrophic factor) [3]. Анализ экспериментальных данных, полученных в клинике, показывает потенциальную значимость циркуляторного BDNF как биомаркера течения и прогноза алкогольной зависимости и синдрома отмены алкоголя [2, 9]. Концентрация BDNF в сыворотке или плазме может коррелировать с характеристиками потребления алкоголя (паттерн, количество, длительность) и характеристиками сопутствующих психопатологических изменений, таких как когнитивно-мнестические нарушения, нарушения тревожно-депрессивного спектра.

Перечисленные данные свидетельствуют о том, что BDNF может являться маркером депрессивности, тревожности и когнитивных нарушений и может быть использован для оценки успешности терапевтического процесса при депрессии и тревожности, в том числе на фоне зависимости от алкоголя. Предполагается, что поиск и валидация биомаркеров, в частности, таких как периферический уровень BDNF, позволит объективно оценить клиническое состояние больного, предсказать исход терапевтической программы, а также в случае необходимости скорректировать терапию в индивидуальном порядке.

Целью настоящего исследования явилось определение уровня BDNF в сыворотке крови в динамике алкогольного абстинентного синдрома, а также сопоставление полученных результатов с клинической картиной и эффективностью терапевтической программы.

Материал и методы

В течение 2021 года была набрана выборка пациентов европеоидной расы, злоупотребляющих алкоголем и проходивших лечение в клинике ННЦН – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. П. Сербского» Минздрава России. В исследование были включены пациенты

в возрасте до 55 лет с диагнозом согласно МКБ-10: F 10.3 Синдром отмены. F10.2 Синдром зависимости от алкоголя. Пациенты с синдромом зависимости от алкоголя, но без синдрома отмены не включались.

Установленное наличие тяжелых, декомпенсированных или нестабильных соматических заболеваний (любые заболевания или состояния, которые угрожают жизни пациента или ухудшают прогноз для пациента, а также делают невозможным проведение клинического исследования), ЧМТ, энцефалопатия, беременность, наличие ВИЧ инфекции или вирусных гепатитов, сопутствующие психические заболевания (согласно МКБ-10: шизофрения – F20-F29, расстройства настроения – F30-F39, эпилепсия G40), психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ с шифром F 10.1, F11.0-F19.0, наличие зависимости от других психоактивных веществ (за исключением никотина и кофеина) а также отсутствие готовности пациента к сотрудничеству являлись критериями исключения.

Лечение основного заболевания проводилось с первого дня пребывания в клинике в рамках Приказа от 17 мая 2016 года № 302н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при синдроме зависимости, вызванном употреблением психоактивных веществ». Динамику выраженности синдрома отмены, а также показатели, характеризующие психоэмоциональный статус и когнитивные способности пациентов оценивали на 2-ой, 8-ой и 21-ый день абстиненции. Сбор клиничко-анамнестических сведений и психометрическое тестирование проводилось после купирования острой абстинентной симптоматики, но не ранее 5 дней пребывания в клинике.

При поступлении пациентам проводили тестирование только по шкале «общее клиническое впечатление» (CGI, Clinical Global Impression) [6]. На второй визит (8-й день отмены) для выявления расстройств, обусловленных употреблением алкоголя, проводили Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) [7], оценивали объем потребленного перед исследованием алкоголя, измеренный методом Timeline Follow Back (TLFB), а также использовали краткий международный нейроп-

сихиатрический опросник и пятифакторный личностный опросник (5PFQ) [1]. На второй (8-й день абстиненции) и третий визит (21-й день абстиненции) использовали шкалу оценки состояния отмены алкоголя Клинического института фонда исследований зависимостей (CIWA-Ar) [8], шкалу депрессии А. Бека (BDI), шкалы Ч. Спилбергера в модификации Ю. Л. Ханина для оценки ситуативной и личностной тревожности (STAI), шкалу оценки ангедонии Снайта-Гамильтона (SHAPS), Пенсильванскую шкалу влечения к алкоголю (PACS) [4] и Монреальскую когнитивную шкалу (MoCA) [5]. Повторное психометрическое исследование проводили при тех же условиях и в то же время суток, что и первое.

Протокол исследования соответствовал Хельсинской Декларации и был одобрен локальным этическим комитетом. Все испытуемые письменно подтвердили информированное согласие на участие в исследовании.

Забор крови проводили в утренние часы натощак в день проведения психометрических тестов. Сыворотку получали посредством сбора крови в пробирки с активатором сгустка VACUETTE® TUBE 9 ml CAT Serum Separator Clot Activator (кат. № 455059, Greiner Bio-One GmbH) и последующего центрифугирования при 1500 g и 4 °C в течение 15 минут. Время от забора крови до получения сыворотки составляло 2–3 часа. Полученную сыворотку до исследования хранили при –70 °C. Сывороточный уровень BDNF измеряли в двух технических повторах с помощью набора реагентов для проведения ИФА производства EMD Millipore Corp (кат. № CYT306, лот 3210830). Сыворотку 50-тикратно разводили буферным раствором 100 mM Tris-HCl pH 8.1, содержащим 1 % Triton X-100, 1 % бычьего сывороточного альбумина, 137mM NaCl и коктейль ингибиторов протеаз (кат. №; Thermo Fisher Scientific, USA). ИФА проводили согласно рекомендациям производителя с использованием планшетного анализатора Stat Fax 2100 (Awareness Technology Inc., USA). Содержание BDNF рассчитывали с помощью калибровочной кривой с использованием рекомбинантного BDNF человека с пределом детектирования ≤10 пг/мл. Воспроизводимость оценивали внутри одного и того же эксперимента (intra-assay), а также от эксперимента к эксперименту (inter-assay). Значения коэффициента вариации не превышали 10 %.

Статистический анализ проводился с использованием пакетов программ IBM SPSS Statistics version 23.0 (IBM Corp., USA) или Prism 6 for Windows (GraphPad Software Inc., USA). Критерий Колмогорова-Смирнова использовали для тестирования соответствия распределения значений переменных в исследованных выборках нормальному. Корреляционный анализ концентрации BDNF и показателей клинического течения синдрома отмены проведен посредством расчета коэффициента Пирсона (r). Оценка способности концентрации BDNF предсказать клиническое течение синдрома отмены проводили посредством множественной регрессии и расчета коэффициента детерминации (R^2). Количественные переменные представлены в виде арифметическое среднее ± стандартное отклонение. Различия между временными точками рассчитывались с помощью t -теста Стьюдента. Статистически значимыми считались различия при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

За отчетный период было обследовано 70 пациентов с ААС, которые соответствовали критериям включения, однако лишь 26 из них прошли полный курс лечения. В таблице 1 представлены клинико-демографические показатели больных.

Таблица 1. Клинико-демографические показатели испытуемых

Показатель	Значение
Пол (мужчины/женщины)	16/10
Возраст, лет	42,8 ± 1,4
Индекс массы тела,	24,9 ± 0,7
Образование (высшее/среднее специальное)	14/12
Курение (да/нет)	22/4
AUDIT, баллы	24,21 ± 1,1
Длительность злоупотребления, лет	15,7 ± 1,3
Темп прогрессивности заболевания, лет (от начала систематического приема до формирования синдрома зависимости)	7,3 ± 1,0
TLFB, мл абс. алкоголь последние 3 месяца	9665,4 ± 1290,9
Толерантность, мл. абс. алкоголя	266,5 ± 25,5

В процессе терапии показатели шкал, характеризующих эмоциональный статус, а также когнитивные способности значительно улучшились (таблица 2).

Таблица 2. Динамика синдрома отмены

Показатель	Визит 2	Визит 3	Значения p (t -тест Стьюдента)
День абстиненции	8,0 ± 0,4	21,0 ± 0,5	
CGI, тяжесть заболевания	3,4 ± 0,1	2,0 ± 0,1	0,000000
CGI, общее впечатление	2,3 ± 0,1	2,0 ± 0,1	0,070955
CIWA-AR	5,7 ± 0,7	0,5 ± 0,3	0,000000
Пенсильванская шкала влечения к алкоголю (PACS)	7,9 ± 1,6	1,0 ± 0,3	0,00076
Шкала депрессии Бека (BDI)	14,0 ± 1,4	8,7 ± 1,0	0,002717
Шкала ситуативной тревожности Спилбергера-Ханина (STAI 1)	43,9 ± 2,4	37,6 ± 1,4	0,027813
Шкала личностной тревожности Ч. Спилбергера в модификации Ю. Л. Ханина (STAI 2)	47,5 ± 1,7	44,8 ± 1,7	0,259176
Шкала оценки ангедонии Снайта-Гамильтона (SHAPS)	3,51 ± 0,8	1,8 ± 1,3	0,977064
Монреальская когнитивная шкала (MoCA)	23,3 ± 0,8	26,3 ± 0,4	0,000875

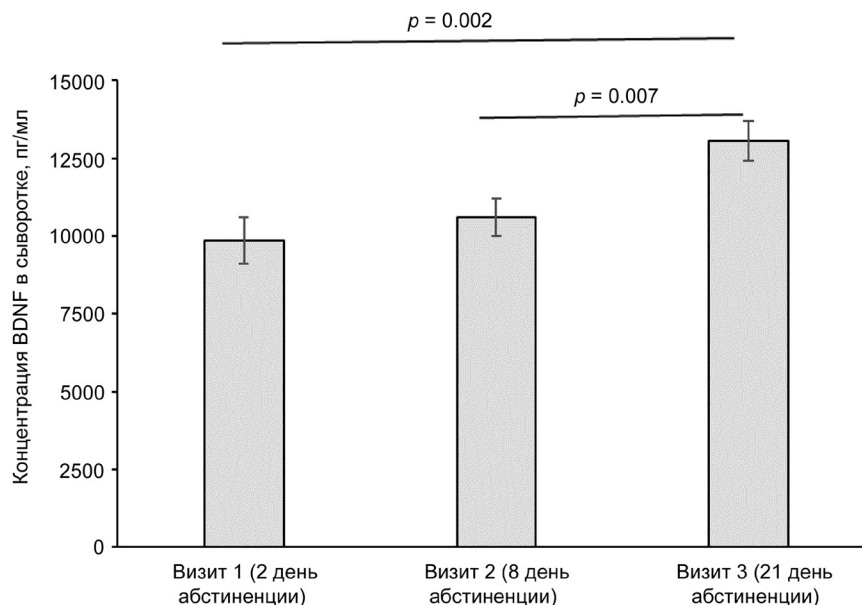


Рис. 1. Концентрация BDNF в сыворотке крови в динамике синдрома отмены алкоголя

Концентрация BDNF в сыворотке крови значительно повышалась в процессе лечения, так значения уровня BDNF на третий визит (21 день абстиненции) был значительно выше по сравнению с показателями на второй (8 день абстиненции) и первый визит (2 день абстиненции) (рис. 1). Результаты свидетельствуют о том, что уровень BDNF в сыворотке больных с алкогольной зависимостью ниже, чем у здоровых людей и повышается в процессе детоксикации. Согласно нашим данным, не выявлено корреляции уровня BDNF с выраженностью синдрома отмены по шкале CIWA-Ar (таблица 3), однако увеличение уровня BDNF коррелировало с облегчением абстиненции (рис. 1), что в целом свидетельствует о валидности примененного в настоящем исследовании экспериментального подхода.

Согласно корреляционному анализу, уровень BDNF в сыворотке крови на второй визит (8-й день абстиненции) образует положительную корреляционную связь со значениями шкалы личностной тревожности Ч. Спилбергера в модификации Ю. Л. Ханина (STAI) (таблица 3). Тем не менее, уровень BDNF не коррелирует с уровнем

тревожности или депрессивности (таблица 3). Уровень BDNF в сыворотке крови на третий визит (21-й день абстиненции) может предсказать выраженность влечения к алкоголю, о чем свидетельствуют статистически достоверные показатели множественной регрессии (таблица 3).

Проведенное нами исследование показало, что в процессе терапии AAC у пациентов отмечается положительная динамика уровня BDNF в сыворотке крови. К 21-му дню исследования концентрация BDNF возросла до показателей, регистрируемых у здоровых людей. Более того, данный показатель может выступать независимым прогностическим критерием терапевтического процесса. Увеличение выборки испытуемых позволило бы сделать статистически валидные заключения о взаимосвязи BDNF с клиническими показателями течения синдрома отмены алкоголя, и подтвердило бы прогностическую и диагностическую ценность данного показателя. На следующем этапе исследования будет увеличена выборка испытуемых, что позволит подтвердить выдвинутые статистические гипотезы.

Таблица 3. Взаимосвязь психометрических шкал с уровнем BDNF в сыворотке крови в динамике синдрома отмены

Показатель	Визит 2		Визит 3	
	Коэффициент корреляции (r, p)	Коэффициент детерминации (R ² , p)	Коэффициент корреляции (r, p)	Коэффициент детерминации (R ² , p)
День абстиненции	0,343 (0,086)	0,156 (0,445)	0,066 (0,749)	-0,071 (0,669)
CGI, тяжесть заболевания	0,089 (0,67)	0,122 (0,552)	0,139 (0,498)	-0,728 (0,050)
CGI, общее впечатление	-0,212 (0,298)	-0,237 (0,244)	-0,084 (0,684)	-0,136 (0,638)
CIWA-AR	0,181 (0,376)	0,156 (0,445)	-0,208 (0,308)	-0,450 (0,651)
Пенсильванская шкала влечения к алкоголю (PACS)	0,057 (0,782)	-0,006 (0,978)	-0,196 (0,337)	0,585 (0,024)
Шкала депрессии Бека (BDI)	0,206 (0,313)	-0,028 (0,894)	0,108 (0,601)	-0,284 (0,179)
Шкала ситуативной тревожности Спилбергера-Ханина (STAI 1)	0,029 (0,889)	0,262 (0,197)	0,063 (0,760)	-0,337 (0,200)
Шкала личностной тревожности Спилбергера-Ханина (STAI 2)	0,406 (0,040)	0,060 (0,773)	0,143 (0,487)	0,066 (0,816)
Шкала оценки ангедонии Снайта-Гамильтона (SHAPS)	0,154 (0,454)	0,340 (0,090)	-0,049 (0,813)	0,14 (0,137)
Монреальская когнитивная шкала (MoCA)	0,309 (0,125)	0,068 (0,740)	0,171 (0,405)	-0,863 (0,048)

Кроме того, увеличение выборки позволит осуществить анализ взаимосвязи выявленных закономерностей с носительством вариантов полиморфных локусов в районе гена BDNF (rs6265, rs75945125, rs10835210, rs7103411 и rs925946).

Литература

1. Егорова, М. С., Паршикова О. В. Психометрические характеристики Короткого портретного опросника Большой пятерки (B510) // Психологические исследования. – 2016. – Т. 9, № 45. – С. 9.
2. Davis, M. I. Ethanol-BDNF interactions: still more questions than answers // *Pharmacol Ther.* – 2008. – Vol. 118. – P. 36–57.
3. Egervari, G., Siciliano C. A., Whiteley E. L., Ron D. Alcohol and the brain: from genes to circuits // *Trends Neurosci.* – 2021. – Vol. 44(12). – R. 1004–1015. – doi: 10.1016/j.tins.2021.09.006
4. Flannery, B. A., Volpicelli J. R., Pettinati H. M. Psychometric properties of the Penn alcohol craving scale // *Alc. Clin. Exp. Res.* – 1999. – Vol. 23, № 8. – P. 1289–1295.
5. Freud, T., Vostrikov A., Dwolatzky T., Punchik B., Press Y. Validation of the Russian Version of the MoCA Test as a Cognitive Screening Instrument in Cognitively Asymptomatic Older Individuals and Those With Mild Cognitive Impairment // *Front Med (Lausanne)*. – 2020. – Vol. 13(7). – R. 447. – doi: 10.3389/fmed.2020.00447.
6. Kobayashi, K., Shimizu E., Hashimoto K., Mitsumori M., Koike K., Okamura N., Koizumi H., Ohgake S., Matsuzawa D., Zhang L., Nakazato M., Iyo M. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in patients with panic disorder: as a biological predictor of response to group cognitive behavioral therapy // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2005. – Vol. 29(5). – R. 658–63. – doi: 10.1016/j.pnpbp.2005.04.010.
7. Neufeld, M., Bunova A., Ferreira-Borges C., Bryun E., Fadeeva E., Gil A., Gornyi B., Khaltourina D., Koshkina E., Nadezhdin A., Tetenova E., Vujnovic M., Vyshinsky K., Yurasova E., Rehm J. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) in the Russian language – a systematic review of validation efforts and application challenges // *Subst Abuse Treat Prev Policy*. – 2021. – Vol. 16(1). – R. 76. – doi: 10.1186/s13011-021-00404-8.
8. Pittman, B., Gueorguieva R., Krupitsky E., Rudenko A. A., Flannery B. A., Krystal J. H. Multidimensionality of the Alcohol Withdrawal Symptom Checklist: a factor analysis of the Alcohol Withdrawal Symptom Checklist and CIWA-Ar // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2007. – Vol. 31(4). – R. 612–618. – doi: 10.1111/j.1530-0277.2007.00345.x.
9. Topiwala, A., Allan C. L., Valkanova V., Zsoldos E., Filippini N., Sexton C., Mahmood A., Fooks P., Singh-Manoux A., Mackay C. E., Kivimäki M., Ebmeier K. P. Moderate alcohol consumption as risk factor for adverse brain outcomes and cognitive decline: longitudinal cohort study // *BMJ*. – 2017. – Vol. 357. – P. j2353. – doi: 10.1136/bmj.j2353.

References

1. Egorova, M. S., Parshikova O. V. Psichometricheskie kharakteristiki Korotkogo portretnogo oprosnika Bol'shoy pyaterki (B510) // *Psikhologicheskie issledovaniya*. – 2016. – T. 9, № 45. – S. 9.
2. Davis, M. I. Ethanol-BDNF interactions: still more questions than answers // *Pharmacol Ther.* – 2008. – Vol. 118. – P. 36–57.
3. Egervari, G., Siciliano C. A., Whiteley E. L., Ron D. Alcohol and the brain: from genes to circuits // *Trends Neurosci.* – 2021. – Vol. 44(12). – R. 1004–1015. – doi: 10.1016/j.tins.2021.09.006.
4. Flannery, B. A., Volpicelli J. R., Pettinati H. M. Psychometric properties of the Penn alcohol craving scale // *Alc. Clin. Exp. Res.* – 1999. – Vol. 23, № 8. – P. 1289–1295.
5. Freud, T., Vostrikov A., Dwolatzky T., Punchik B., Press Y. Validation of the Russian Version of the MoCA Test as a Cognitive Screening Instrument in Cognitively Asymptomatic Older Individuals and Those With Mild Cognitive Impairment // *Front Med (Lausanne)*. – 2020. – Vol. 13(7). – R. 447. – doi: 10.3389/fmed.2020.00447.
6. Kobayashi, K., Shimizu E., Hashimoto K., Mitsumori M., Koike K., Okamura N., Koizumi H., Ohgake S., Matsuzawa D., Zhang L., Nakazato M., Iyo M. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in patients with panic disorder: as a biological predictor of response to group cognitive behavioral therapy // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2005. – Vol. 29(5). – R. 658–63. – doi: 10.1016/j.pnpbp.2005.04.010.
7. Neufeld, M., Bunova A., Ferreira-Borges C., Bryun E., Fadeeva E., Gil A., Gornyi B., Khaltourina D., Koshkina E., Nadezhdin A., Tetenova E., Vujnovic M., Vyshinsky K., Yurasova E., Rehm J. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) in the Russian language – a systematic review of validation efforts and application challenges // *Subst Abuse Treat Prev Policy*. – 2021. – Vol. 16(1). – R. 76. – doi: 10.1186/s13011-021-00404-8.
8. Pittman, B., Gueorguieva R., Krupitsky E., Rudenko A. A., Flannery B. A., Krystal J. H. Multidimensionality of the Alcohol Withdrawal Symptom Checklist: a factor analysis of the Alcohol Withdrawal Symptom Checklist and CIWA-Ar // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2007. – Vol. 31(4). – R. 612–618. – doi: 10.1111/j.1530-0277.2007.00345.x.
9. Topiwala, A., Allan C. L., Valkanova V., Zsoldos E., Filippini N., Sexton C., Mahmood A., Fooks P., Singh-Manoux A., Mackay C. E., Kivimäki M., Ebmeier K. P. Moderate alcohol consumption as risk factor for adverse brain outcomes and cognitive decline: longitudinal cohort study // *BMJ*. – 2017. – Vol. 357. – P. j2353. – doi: 10.1136/bmj.j2353.

Поступила 03.02.2022 г.