

УДК 616. 89 – 008. 441.13

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ АБСТИНЕНТНОМ СИНДРОМЕ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КОРРЕКЦИИ

^{1,2}Кротенко Н.М., ³Короткова Е.И., ¹Бойко А.С., ¹Епимахова Е.В., ³Плотников Е.В.,
¹Аболонин А.Ф., ¹Кротенко Н.В., ⁴Анкудинова И.Э., ^{1,3}Иванова С.А.,
^{1,2}Невидимова Т.И., ²Медведев М.А., ⁴Афтанас Л.И., ¹Бохан Н.А.

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Сибирского отделения
Российской академии медицинских наук, Томск, e-mail: ElenaZhernova@sibmail.com;

²ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Томск;

³ФГБОУ ВПО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», Томск;

⁴ФГБУ «Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины»
Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Новосибирск

Изучены показатели функциональных печеночных проб (активность ферментов АсАТ и АлАТ, уровень билирубина), содержание антиоксидантов, концентрация кортизола и интерлейкина-1 в сыворотке крови у 36 больных алкоголизмом на фоне выраженного абстинентного синдрома при применении препарата «Реамберин» и у 10 психически и соматически здоровых лиц (контрольная группа). У больных алкоголизмом выявлено статистически значимое повышение уровня кортизола, достоверное увеличение активности аминотрансфераз, увеличение содержания билирубина, увеличение продукции интерлейкина-1, снижение суммарной антиоксидантной активности по сравнению с группой здоровых доноров. Терапия реамберином приводила к положительному влиянию препарата на уровень антиоксидантов в сыворотке крови, концентрацию провоспалительного цитокина, выявлена нормализация активности аминотрансфераз, уровня общего и прямого билирубина, концентрации кортизола, что подтверждает наличие метаболических, гепатопротекторных и антиоксидантных свойств реамберина.

Ключевые слова: аминотрансферазы, уровень антиоксидантов в сыворотке крови, кортизол, алкогольный абстинентный синдром, реамберин

METABOLIC DISTURBANCES IN ALCOHOLISM AND POSSIBILITY OF THEIR CORRECTION

^{1,2}Krotenko N.M., ³Korotkova E.I., ¹Boyko A.S., ¹Epimakhova E.V., ³Plotnikov E.V.,
¹Abolonin A.F., ¹Krotenko N.V., ⁴Ankudinova I.E., ^{1,3}Ivanova S.A., ^{1,2}Nevidimova T.I.,
²Medvedev M.A., ⁴Aftanas L.I., ¹Bokhan N.A.

¹Mental Health Research Institute SB RAMSci, Tomsk, e-mail: ElenaZhernova@sibmail.com;

²SSMU, Tomsk;

³National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk;

⁴FSBI IPBM SB RAMS, Novosibirsk

In this article, indices of liver function tests (activity of enzymes AST and ALT, bilirubin level), concentrations of antioxidants, cortisol and interleukin-1 in blood serum of 36 patients with alcohol withdrawal syndrome during application of drug «Reamberin» and of 10 physically and mentally healthy persons without therapy (control group) were studied. Statistically significant elevation of cortisol concentration, interleukin-1 concentration and bilirubin level, aminotransferases activity in group of alcoholic patients as compared with healthy controls was revealed. Therapy with reamberin resulted in positive effect of the drug on the level of antioxidants in blood serum, normalization of aminotransferases activity, total and direct-reacting bilirubin level, cortisol and anti-inflammatory cytokine concentration that confirms presence of metabolic, hepatoprotective and antioxidant properties of reamberin.

Keywords: the functional liver samples, the level of antioxidants in blood serum, cortisol, alcohol abstinence syndrome, the drug «Reamberin»

Этанол, представляющий собой гепатотоксин, вызывает глубокие повреждения печеночных клеток из-за его мембранотропности и способности изменять ключевые звенья клеточного обмена [1]. У пациентов с тяжелыми формами алкоголизма можно обнаружить изменение показателей функциональных печеночных проб, которые сопровождаются депрессивными, тревожными, дистрофическими проявления-

ми, с нестабильностью нейровегетативных параметров [9]. Алкогольная токсичность может быть связана с увеличением окислительного стресса, ПОЛ, избыточным образованием свободных радикалов, вызывающих повреждение клеток, и активацией процессов апоптоза клеток [12, 13, 14]. Так как алкоголь является ведущим этиологическим фактором поражения печени, где осуществляется метаболизм этанола [1, 7],

то необходимо изыскание новых, более эффективных фармакологических препаратов патогенетической направленности с антиоксидантным и метаболическим действием, что может существенно повысить качество жизни больных, страдающих алкоголизмом. В комплексной терапии алкоголизма широкое применение находят нейропротекторные, антиоксидантные и иммуномодулирующие препараты, которые демонстрируют хорошие терапевтические эффекты [2, 4]. Представляется перспективным использование суццинатсодержащих растворов, поскольку мощность энергопродукции при окислении суццината в сотни раз превосходит все другие системы энергообразования в организме. К таким препаратам относится Реамберин – 1,5% раствор для инфузий, который обнаружил высокий клинический эффект в качестве дезинтоксикационного средства у больных с тяжелыми формами эндогенной интоксикации [3, 8]. Применение препарата в комплексной терапии обеспечивает репаративную регенерацию гепатоцитов, что подтверждено динамикой активности ферментов печени – АсАТ и АлАТ [5]. Реамберин активизирует антиоксидантную систему (АОС), снижает процессы ПОЛ, обладает мембраностабилизирующим и иммунокорректирующим действием [6].

Целью данной работы являлось исследование иммунологических и биохимических показателей крови у больных алкоголизмом в процессе комплексной фармакотерапии абстинентного синдрома с включением реамберина.

Материалы и методы исследования

При обследовании больных с алкогольной зависимостью соблюдены принципы (наличие подписанной формы информированного согласия пациента) Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской ассоциации. Под наблюдением находилось 36 больных алкоголизмом (F10.232 согласно МКБ-10) в возрасте от 25 до 60 лет, с длительностью заболевания от 5 до 25 лет, проходивших курс лечения в отделении аддиктивных состояний клиник ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН. У пациентов сформировалось первичное патологическое влечение к алкоголю и развился развернутый алкогольный абстинентный синдром (ААС) с неврологическими, психопатологическими, соматовегетативными симптомами, одним из которых было снижение порога болевой чувствительности.

Препарат реамберин использовали для купирования ААС. «Реамберин» (НТФФ «Полисан», Россия) представляет собой сбалансированный изотонический инфузионный раствор на основе янтарной кислоты – N-метиламмония натрия суццината со сбалансированным набором микроэлементов [8]. Проведен курс из 7 внутривенных инфузий по 400 мл, проводимых 1 раз в сутки, согласно рекомендациям производителя, включая по показаниям психотропные препараты (нейролептики и транквилизаторы). Кон-

трольную группу для лабораторных исследований составили 10 психически и соматически здоровых лиц, соответствующих по полу и возрасту обследуемым пациентам, не имеющих хронических заболеваний и не состоящих на диспансерном учете, без признаков перенесенных острых инфекционных заболеваний на момент обследования.

У больных алкоголизмом и в контрольной группе кровь для биохимических исследований брали из локтевой вены, утром, натощак в пробирки системы Vacuette с активатором образования сгустка (инертными силиконовыми частицами – SiO₂, нанесенными на внутренние стенки пробирки). В качестве исследуемого материала использовалась сыворотка крови, получаемая по стандартной методике отделения эритроцитов центрифугированием (30 минут при 1500 об/мин), без следов гемолиза.

Для характеристики функционирования печени определяли активности АсАТ и АлАТ в сыворотке крови с помощью тест-систем Liguick Cog-aLAT и Liguick Cog-aSAT фирмы «Cormay» (Польша). Определение концентрации глюкозы, общего белка и билирубина в сыворотке крови проводили по общепринятым методам лабораторной диагностики.

Для оценки суммарной антиоксидантной активности (АОА) крови использовали метод катодной вольтамперометрии [15], в частности процесс электровосстановления кислорода (ЭВ O₂), который проводили на автоматизированном вольтамперометрическом анализаторе «АОА-1» (ООО «НПП Полиант», Россия) в фоновом растворе электролита (фосфатный буфер, pH 6,86 с известной исходной концентрацией O₂). Для измерений использовали индикаторный стеклоуглеродный электрод (СУЭ). В качестве электрода сравнения и вспомогательного электрода использовали хлорид-серебряные электроды (ХСЭ). АОА сыворотки крови оценивали, используя рассчитываемый кинетический критерий в мкмоль/л·мин, отражающий количество активных кислородных радикалов, прореагировавших с суммарным содержанием антиоксидантов за единицу времени – $K = (I - I_0) \cdot C_0 / t$, где I₀ – ток ЭВ O₂ в отсутствии антиоксидантов в растворе, мкА; I – ток ЭВ O₂ в присутствии антиоксидантов в растворе, мкА; C₀ – исходная концентрация O₂ в растворе, мкмоль/л; t – время протекания реакции взаимодействия антиоксидантов с активными кислородными радикалами, мин.

Определение концентрации кортизола в сыворотке крови и интерлейкина-1 в супернатантах стимулированных липополисахаридом культур крови проводили методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов фирмы ООО «Компания Алкор Био», г. Санкт-Петербург. Результаты иммуноферментного анализа оценивали на планшетном спектрофотометре «УНИПЛАН» при длине волны 405 нм. Конечные результаты содержания кортизола в сыворотке крови выражали в нмоль/л. Болевую чувствительность изучали с помощью визуально-аналоговой шкалы и тензоалгометрии.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи программы Statistica 6.0, проверку нормальности распределения количественных показателей проводили с использованием критерия Шапиро – Уилки. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. В случае несоответствия нормальности распределения результаты представлены в виде медианы и квартилей.

**Результаты исследования
и их обсуждение**

После резкого прекращения приема алкоголя у лиц, имеющих 2 и 3 стадию зависимости, возникает ААС, представляющий комплекс психических, неврологических, соматических и вегетативных расстройств. У обследуемых пациентов выработалось первичное патологическое влечение к алкоголю, утратился количественный контроль и максимально возросла толерантность к алкоголю (составляющая на момент обследования от 0,5 до 1,0 л водки в сутки). На фоне выраженного ААС выявлено достоверное увеличение активности АлАТ по сравнению с группой контроля ($48,40 \pm 6,92$ Ед/л, в контрольной группе – $20,07 \pm 3,51$ Ед/л, $p < 0,05$) (табл. 1). Динамика АсАТ аналогичная: при поступлении пациентов активность АсАТ отличается от значений здоровых лиц (медиана $34,75$ Ед/л, квартили $[26,75; 43,25]$ Ед/л

в группе пациентов, соответственно $22,7$ и $[21,1; 24,5]$ Ед/л – в группе контроля) (таблица). АлАТ – печеночный фермент, его активность максимальна в печени, это специфический индикатор печеночного неблагополучия. В условиях стресса глюкокортикоиды резко усиливают синтез АлАТ, обеспечивая готовность физиологических систем перекачивать аланин в пируват для синтеза глюкозы (глюконеогенез) [8]. АсАТ является маркером митохондриальных нарушений, вызываемых алкоголем и связанных с циклом трикарбоновых кислот (ЦТК). Уровень АсАТ отображает образование оксалоацетата (промежуточного соединения цикла Кребса и глюконеогенеза) из аспарагиновой кислоты [10]. У больных алкоголизмом до начала терапии имеет место повышенный (на 34%) уровень кортизола, достигающий у некоторых пациентов до 1100 нмоль/л (таблица), что согласуется с работами ряда авторов [8, 11].

Биохимические характеристики у больных алкоголизмом в процессе фармакотерапии абстинентного синдрома с включением реамберина и у здоровых лиц ($M \pm SD$)

Показатель	Больные алкоголизмом		Контрольная группа
	до терапии	после терапии	
АлАТ, Ед/л	$48,40 \pm 6,92$ $p_1 < 0,05$	$35,53 \pm 3,50$ $p_2 < 0,05$	$20,07 \pm 3,51$
АсАТ, Ед/л (Ме [Q1-Q3])	$34,75 [26,75; 43,25]$	$22,1 [19; 25,2]$	$22,7 [21,1; 24,5]$
Общий билирубин, мкмоль/л,	$16,38 \pm 9,90$	$11,34 \pm 4,29$	$11,12 \pm 1,29$
Прямой билирубин, мкмоль/л,	$14,86 \pm 9,90$	$9,34 \pm 3,34$	$5,57 \pm 2,32$
Кортизол, нмоль/л	$821,77 \pm 34,89$ $p_1 < 0,05$	$710,82 \pm 41,58$ $p_2 < 0,05$	$616,39 \pm 34,54$
АОА, К, мкмоль/л×мин	$0,66 \pm 0,02$	$1,07 \pm 0,05$	$0,73 \pm 0,04$
Интерлейкин-1β, пг/мл (Ме [Q1-Q3])	$390,6 [112,5; 452,4]$ $p_1 < 0,05$	$322,4 [105,1; 360,1]$	$220,5 [55,1; 240,2]$

Примечание. $M \pm SD$, среднее \pm стандартное отклонение; Ме – медиана; [Q1-Q3] – квартили; p_1 – статистически значимые различия показателей при сравнении с группой здоровых лиц; p_2 – статистически значимые различия показателей при сравнении групп пациентов между собой.

На фоне повышения показателей активности трансаминаз (АлАТ выше нормы в 2,5 раза, АсАТ – в 1,6 раза), содержания билирубина (уровень прямого билирубина увеличен в 2,8 раза, общий билирубин – в 1,5 раза) и кортизола в сыворотке крови у пациентов с алкоголизмом выявлено снижение суммарной АОА, что в целом свидетельствует о наличии метаболических нарушений. Повышенный уровень кортизола и продукции интерлейкина-1 обусловлен хронической алкогольной интоксикацией и свидетельству-

ет о наличии сильного длительного стресса. Процесс утилизации ацетальдегида, промежуточного продукта распада этанола, токсина эндогенного происхождения, сопровождается увеличением уровня эндогенной интоксикации и повышенным образованием активных форм кислорода [13].

В результате проведенной терапии с применением реамберина выявлено статистически значимое уменьшение уровня кортизола в сыворотке крови, которое остается на 15% выше, чем у здоровых лиц.

В виде тенденции снижались продукция интерлейкина-1 и чувствительность к боли в тензоаллометрическом тесте. Активность АсАТ снижается до нормы, активность АлАТ уменьшается, оставаясь выше нормы на 26%, что можно объяснить более выраженным индуцирующим влиянием сохраняющейся повышенной секреции кортизола именно на АлАТ. Курс лечения реамберин нормализует уровень общего билирубина в сыворотке крови пациентов, а содержание прямого билирубина снижает, но его показатели остаются почти вдвое выше нормы. Видимо, причины этого заложены более глубоко и требуется более длительная реабилитация.

Уровень АОА сыворотки крови повышается в 1,7 раз, что можно расценивать как позитивный антиоксидантный метаболический эффект препарата реамберина за счет присутствия в составе препарата янтарной кислоты. Сукцинат, поступая в ЦТК и за счет стимуляции цикла Кребса, возможно, восстанавливает окислительную способность печени, следовательно, увеличивается объем энергии, необходимый для выработки АТФ.

Заключение

У больных алкоголизмом на фоне выраженного алкогольного абстинентного синдрома выявлено достоверное увеличение активности аминотрансфераз, статистически значимое повышение концентрации кортизола, увеличение содержания билирубина, снижение суммарной антиоксидантной активности, повышение продукции интерлейкина-1 и повышение чувствительности к боли.

Проведенные исследования показывают, что применение реамберина в терапии алкогольного абстинентного синдрома приводит к положительному влиянию препарата на уровень антиоксидантов в сыворотке крови пациентов, продукцию провоспалительного цитокина, болевую чувствительность; выявлена нормализация активности аминотрансфераз, уровня общего и прямого билирубина, концентрации кортизола. Включение реамберина в комплексную терапию ААС при алкоголизме продемонстрировало высокую клиническую эффективность в отношении редукции основных симптомов отмены алкоголя. На фоне клинического улучшения выявлена нормализация метаболических процессов, что подтверждает метаболические, гепатопротекторные и антиоксидантные свойства препарата.

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 14-15-00183).

Список литературы

1. Альтшулер В.Б., Абдуллаев Т.Ю. Клинические особенности алкоголизма у больных с патологией печени // Вопросы наркологии. – 2001. – № 1. – С. 33.
2. Применение цитофлавина в терапии абстинентного синдрома у больных алкоголизмом: пособие для врачей / Н.А. Бохан С.А. Иванова, С.С. Теровский, М.О. Абушаева, В.В.Сафиуллина, Н.М. Скрипка, Н.М. Ракина, О.Ю.Федоренко, Г.П. Ляшенко. – Томск, С-Петербург, 2006 – 33 с.
3. Реамберин в комплексной терапии абстинентного синдрома у больных алкоголизмом / Н.А. Бохан, А.И. Мандель, А.Ф. Аболонин, Г.П. Ляшенко, Н.И. Кисель, Л.Г. Молькина, А.С. Бойко, С.А. Иванова // Клиническая медицина. – 2012. – № 11. – С. 57–61.
4. Иммунологические эффекты препарата пропротен при лечении больных алкоголизмом на этапе формирования терапевтической ремиссии / Т.П. Ветлугина, С.А. Иванова, Н.А. Бохан, С.А. Сергеева, О.И. Эпштейн, Ю.Л. Дугина, А.И. Аутеншлюс, Е.В. Гусева, А.А. Ляшенко // Российский психиатрический журнал. – 2005. – № 4. – С. 41–45.
5. Активность аминотрансфераз сыворотки крови больных алкоголизмом в динамике фармакотерапии реамберином. / С.А. Иванова, А.С. Бойко, Т.Г. Бурдовидина, И.А. Гончикова, А.Ф. Аболонин, Н.В. Асланбекова, Н.А. Бохан // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2012. – № 4. – С. 10–14.
6. Реамберин в клинической практике. Исследования, проведенные в 2005-2007 годах: Практическое руководство для врачей ОРИТ / под ред. М.Г. Романцова, А.Л. Коваленко. – СПб., 2007. – 48 с.
7. Биохимия и алкоголизм: биохимические показатели при тяжелом алкогольном абстинентном синдроме / И.М. Рослый, Ю.А. Шуляк, С.В. Абрамов, Т.А. Шипико, Е.С. Рожкова // Вопр. наркологии. – 2004. – № 3. – С. 69–77.
8. Применение «Реамберина» в интенсивной терапии тяжелых форм острых отравлений алкоголем: пособие для врачей / О.В. Сергеев, Г.А. Ливанов, Б.В. Батоцыренов, П. Амагыров и др. – СПб., 2004. – 32 с.
9. Сидоров П.И., Соловьев А.Г., Кирпич И.А. Алкоголь обусловленные биологические синдромы // Наркология. – 2005. – № 6. – С. 31–35.
10. Современные лабораторные маркеры употребления алкоголя / О.И. Тарасова, П.П. Огурцов, Н.В. Мазурчик, В.С. Мойсеев // Клини. фармакология и терапия. – 2007. – № 6. – С. 10–15.
11. Adinoff R. Increased salivary cortisol concentrations during chronic alcohol concentrations in a naturalistic clinical sample of men / R. Adinoff, K. Ruether, S. Krebaum, M. Williams // Alcohol Clin Exp Res. – 2003. – Vol. 27. – P. 1420–1427.
12. Spontaneous and in vitro induced apoptosis of lymphocytes and neutrophils in patients with alcohol dependence / S.A. Ivanova, N.M. Vyalova, E.V. Zhernova, N.A. Bokhan. – 2010. – T. 149, № 2. – P. 246–249.
13. Effects of carnosine and related compounds on the stability and morphology of erythrocytes from alcoholics / V.D. Prokopieva, N.A. Bokhan, P. Johnson, H. Abe, A.A. Boldyrev // Alcohol and Alcoholism. – 2000. – T. 35, № 1. – P. 44.
14. Semke V.Y., Melnikova T.N., Bokhan N.A. Neurobiological mechanisms of alcoholism (a review of a last decade literature) // Zhurnal Neuropatologii i Psikhiiatrii Imeni SS Korsakova. – 2002. – Vol. 102, Issue 6. – P. 61–67.
15. Study of total antioxidant activity of human serum blood in the pathology of alcoholism / E.I. Korotkova, W. Freimbichler, W. Linert, E.V. Dorozhko, M.V. Bukkel, E.V. Plotnikov, O.A. Voronova // Molecules. – 2013. – Vol. 18, № 2. – P. 1811–1818.

References

1. Altshuler V.B., Abdullaev T.Yu. Klinicheskie osobennosti alkogolizma u bolnykh s patologiyey pecheni // Voprosy narkologii. 2001. no. 1. pp. 33.

2. Primenenie citoflavina v terapii abstinentnogo sindroma u bol'nykh alkogolizmom / N.A., Bokhan S.A. Ivanova, S.S. Terovskiy, M.O. Abushaeva, V.V. Safiullina, N.M. Skripka, N.M. Rakitina., O.Yu. Fedorenko, G.P. Lyashenko // Posobie dlya vrachey. Tomsk, S-Peterburg, 2006 33 p.
3. Reamberin v kompleksnoy terapii abstinentnogo sindroma u bolnykh alkogolizmom. / N.A. Bohan, A.I. Mandel', A.F. Abolonin, G.P. Lyashenko, N.I. Kisel , L.G. Molkina, A.S. Boyko, S.A. Ivanova // Klinicheskaya meditsina. 2012. no. 11. pp. 57–61.
4. Immunologicheskie efekty preparata proproten pri lechenii bolnykh alkogolizmom na etape formirovaniya terapevticheskoy remissii / T.P. Vetlugina, S.A. Ivanova, N.A. Bokhan, S.A. Sergeeva, O.I. Epshteyn, Yu.L. Dugina, A.I. Autenshlyus, E.V. Guseva, A.A. Lyashenko // Rossiyskiy psixiatricheskii zhurnal. 2005. no. 4. pp. 41–45.
5. Aktivnost aminotransferaz syvorotki krovi bolnykh alkogolizmom v dinamike farmakoterapii reamberinom. / S.A. Ivanova, A.S. Boyko, T.G. Burdovitsina, I.A. Gonchikova, A.F. Abolonin, N.V. Aslanbekova, N.A. Bokhan // Sibirskiy vestnik psixiatrii i narkologii. 2012. no. 4. pp. 10–14.
6. Reamberin v klinicheskoy praktike. Issledovaniya, provedennye v 2005-2007 godah: Prakticheskoe rukovodstvo dlja vrachey ORIT / Pod red. M.G. Romantsova, A.L. Kovalenko. SPb., 2007. 48 p.
7. Biokhimiya i alkogolizm: biokhimicheskie pokazateli pri tyazhelom alkogolnom abstinentnom sindrome / I.M. Roslyy, Yu.A. Shulyak, S.V. Abramov, T.A. Shipiko, E.C. Rozhkova // Voprosy narkologii. 2004. no. 3. pp. 69–77.
8. Primenenie «Reamberina» v intensivnoy terapii tyazhelykh form ostrykh otravleniy alkogolem: Posobie dlya vrachey / O.V. Sergeev, G.A. Livanov, B.V. Batotsyrenov, P. Amagrov i dr. SPb., 2004. 32 p.
9. Sidorov P.I., Solovov A.G., Kirpich I.A. Alkogol obuslovlennyye biologicheskie sindromy // Narkologiya. 2005. no. 6. pp. 31–35.
10. Sovremennyye laboratornyye markery upotrebleniya alkogolya / O.I. Tarasova, P.P. Ogurtsov, N.V. Mazurchik, V.S. Moiseev // Klin. farmakologiya i terapiya. 2007. no. 6. pp. 10–15.
11. Adinoff R. Increased salivary cortisol concentrations during chronic alcohol concentrations in a naturalistic clinical sample of men / R. Adinoff, K. Ruether, S. Krebaum, M. Williams // Alcohol Clin Exp Res. 2003. Vol. 27. pp. 1420–1427.
12. Spontaneous and in vitro induced apoptosis of lymphocytes and neutrophils in patients with alcohol dependence / S.A. Ivanova, N.M. Vyalova, E.V. Zhernova, N.A. Bokhan. 2010. T. 149, no. 2. pp. 246–249.
13. Effects of carnosine and related compounds on the stability and morphology of erythrocytes from alcoholics / V.D. Prokopenko, N.A. Bokhan, P. Johnson, H. Abe, A.A. Boldyrev // Alcohol and Alcoholism. 2000. T. 35, no. 1. pp. 44.
14. Semke V.Y., Melnikova T.N., Bokhan N.A. Neurobiological mechanisms of alcoholism (a review of a last decade literature) // Zhurnal Neuropatologii i Psixiatrii Imeni SS Korsakova. 2002. Vol. 102, Issue 6. pp. 61–67.
15. Study of total antioxidant activity of human serum blood in the pathology of alcoholism / E.I. Korotkova, W. Freinbichler, W. Linert, E.V. Dorozhko, M.V. Bukkel, E.V. Plotnikov, O.A. Voronova // Molecules. 2013. Vol. 18, no. 2. pp. 1811–1818.

Рецензенты:

Семке А.В., д.м.н., профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии, ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Томск;

Аксенов М.М., д.м.н., профессор кафедры психологии развития личности, ФГБОУ ВПО «Томский государственный педагогический университет», г. Томск.

Работа поступила в редакцию 18.11.2014.