

Т.В. Шушпанова, А.И. Мандель, Н.А. Бохан, И.О. Бадырғы,
Т.П. Новожеева, Е.Д. Счастный, А.В. Солонский,
Н.Ф. Грущенко, В.В. Удут, О.В. Шушпанова, Е.В. Маркова,
Е.М. Князева

РОЛЬ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ФАКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА В РАЗЛИЧНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ПОПУЛЯЦИ- ЯХ: НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ТЕРАПИИ

DOI 10.25789/YMJ.2019.68.32

УДК 616.89-008.441.13:616-054:574.2:
615.2

С использованием интегрированных подходов – клиническо-динамического и клинико-биологического, проводились исследования по изучению расстройств, вызванных употреблением алкоголя у лиц различной этнической принадлежности. Установлено, что течение алкогольной зависимости у представителей тувинского этноса приобретает высокопрогредиентный характер, что свидетельствует о большей уязвимости представителей коренного тувинского этноса к воздействию алкоголя. Индекс соотношения кортизол/прогестерон в крови обследуемых больных алкоголизмом русской национальности почти вдвое превышает индекс в крови обследуемых здоровых доноров, у пациентов тувинской этнической принадлежности почти в пять раз превышает индекс здоровых обследуемых лиц. Используемая в исследовании психофармакотерапия является патогенетически направленной и повышает эффективность лечения, препятствует развитию рецидива и прогрессивной динамике алкогольной зависимости, что является особенно важным для экологии человека в тувинском этносе и, возможно, других популяций коренных народов Севера, Сибири и Дальнего Востока.

Ключевые слова: экология, этнос, алкоголь, зависимость, фармакотерапия, эндокринные факторы, гормон.

Using integrated clinical-dynamic and clinical-biological approaches, disorders caused by alcohol consumption in people of different ethnic origins were under study. It has been established that the course of alcohol addiction in the representatives of the Tuvan ethnic group acquires a highly progredient character, which testifies to the greater vulnerability of the representatives of the indigenous Tuvan ethnic group to the effects of alcohol. The index of the ratio of cortisol/progesterone in the blood of Russian alcoholism patients under investigation is almost twice as high as the index in the blood of healthy donors under investigation, while that of Tuvinians is almost five times as high as the index of healthy individuals under investigation. The psychopharmacotherapy used in the study is pathogenetically directed and increases the effectiveness of treatment, prevents the development of relapse and progredient dynamics of alcohol dependence, which is particularly important for the ecology of the person in the Tuvan ethnic group and, possibly, other populations of indigenous peoples of the North, Siberia and the Far East.

Keywords: ecology, ethnos, alcohol, dependence, pharmacotherapy, endocrine factors, hormone.

Введение. В последние десятилетия значительное внимание уделяет-

ся проблеме потребления алкоголя и формированию алкогольной зависимости среди коренных этнических популяций народов Севера, Сибири и Дальнего Востока. Традиционные сообщества коренных северян в своей истории существования выработали специфические формы практики психотерапевтической коррекции – праздники и ритуалы, связанные с шаманизмом. Стремление к алкоголю у лиц в этнических популяциях часто обусловлено желанием избавиться от душевного дискомфорта, снять эмоциональное напряжение, вызванное стрессовой ситуацией, связанной с изменением исконного образа жизни. Известно, что представители коренных народов сталкиваются с наиболее пагубными последствиями употребления алкоголя и имеют повышенные темпы формирования зависимости [1,5,6]. Индивидуальная чувствительность человека к психоактивным веществам включает эффекты этанола, определяемые как возможность адекватных адаптационных реакций, которые контролируются генетическими, социальными и социокультурными факторами

в целом, в совокупности отражая общность черт экологии человека в данной популяции.

Согласно определению В.П. Казначеева, экология человека – это “комплексная наука, призванная изучать закономерности взаимодействия людей с окружающей средой, вопросы развития народонаселения, сохранения и развития здоровья людей, совершенствование физических и психических возможностей человека” [3]. Данная наука имеет вполне самостоятельное значение, хотя она основана на медико-биологических исследованиях. Современные исследования свидетельствуют о биологической уязвимости представителей коренных популяций к воздействию алкоголя. Кроме того, результаты проведенных исследований свидетельствуют о существенном влиянии этнокультуральных факторов на клинико-динамические характеристики алкогольной зависимости – у людей аборигенных национальностей имеется определенное своеобразие клиники и течения алкоголизма [1,2,4-6].

Интегрированные подходы – клинический и клинико-биологический в про-

Томский национальный исследовательский МЦ РАН, НИИ психич. здоровья: **ШУШПАНОВА Тамара Владимировна** – к.м.н., в.н.с., shush59@mail.ru, **МАНДЕЛЬ Анна Исаевна** – д.м.н., проф., в.н.с., **БОХАН Николай Александрович** – д.м.н., проф., акад. РАН, зав. отделением, **НОВОЖЕЕВА Татьяна Петровна** – д.м.н., с.н.с., **СЧАСТНЫЙ Евгений Дмитриевич** – д.м.н., проф., в.н.с., **СОЛОНСКИЙ Анатолий Владимирович** – д.м.н., в.н.с; Томский НИМЦ РАН, НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга: **ГРУЩЕНКО Наталья Федоровна** – аспирант, **УДУТ Владимир Васильевич** – д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, зав. лаб.; **БАДЫРГЫ Ирина Опанасовна** – гл. врач ГБУЗ Республики Тыва «Республиканский наркологический диспансер» (Кызыл); **ШУШПАНОВА Ольга Владимировна** – н.с. Научного центра психического здоровья (Москва); **МАРКОВА Евгения Валерьевна** – д.м.н., зав. лаб. НИИ фундаментальной и клинической иммунологии (Новосибирск); **КНЯЗЕВА Елена Михайловна** – к.х.н., доцент Национального исследовательского Томского политех. ун-та» (Томск).

ведении исследований по изучению расстройств, вызванных употреблением алкоголя у лиц различной этнической принадлежности, имеют важное значение для определения эффективных стратегий лечения. В связи с этим необходимы дополнительные исследования для выявления клинко-биологических особенностей и молекулярных мишеней, лежащих в основе индуцированной алкоголем зависимости. Одной из предрасположенностей формирования алкогольной аддикции является нарушение баланса процессов возбуждения и торможения в головном мозге, приводящее к гипервозбудимости ЦНС, что повышает риск развития алкоголизма [8,14,18]. Больные алкоголизмом отличаются импульсивностью, экстравагантным поведением и другими расстройствами, связанными с данным состоянием [2,9,12]. Вызываемые алкоголем эффекты, связанные с изменениями в ядрах таламуса и лимбических областях мозга, приводят к нарушению процессов синхронизации в таламусе, изменению взаимосвязи функциональных параметров мозга и индивидуальных различий в поведенческих характеристиках. Повышение высокочастотной β -активности, регистрируемой на ЭЭГ в глубоких слоях фронтальной коры головного мозга, служит причиной развития рецидива у больных алкоголизмом [7,8]. У потомков, родителями которых являлись больные алкоголизмом, выявлено повышение колебаний бета- и гамма- частот [8]. Нарушение сна, сопряженное с повышенной возбудимостью вследствие снижения процессов торможения в головном мозге, вызванное хронической алкоголизацией, может играть роль в прогрессировании алкоголизма и являться фактором рецидива у этих больных.

Алкогольная аддикция имеет сходную этиологию с другими нервно-психическими расстройствами, часто включая дисфункцию тех же мозговых нейрональных сетей и нейротрансмиттерных систем [14]. ГАМК_A-рецептор (ГАМК_AR) как основной медиатор быстрого ингибирующего воздействия в ЦНС [13,16] модулируется множеством экзогенных соединений, включая бензодиазепины (БДЗ), барбитураты, алкоголь, а также эндогенные стероиды, такие как прогестерон и его метаболиты. Это негеномное взаимодействие нейроактивных стероидов с ГАМК_AR вызывает анксиолитическое и противосудорожное действие [13,16,18]. Хроническое потребление алкоголя и алкогольная абстиненция повыша-

ют уровень кортизола, анксиогенного нейроактивного гормона, связанного с повышенной стрессогенной функцией. Нарушение функции ГАМК_AR в мозге лежит в основе патогенеза некоторых неврологических и психических расстройств человека: эпилепсии, бессонницы, состояния тревоги, алкоголизма и связано с измененными уровнями некоторых нейроактивных стероидов, таких как прогестерон и кортизол [7,12,15,17,18,21]. Система контроля гомеостаза и нейроэндокринная система тесно связаны с таким явлением, как индивидуальная толерантность и степень уязвимости человека к алкоголю, особенно в этнических популяциях. Оптимизация нарушенного гомеостаза во время (или после) острого или хронического потребления этанола обеспечивается специфическим механизмом модуляции эндогенных нейростероидов, что может оказаться полезной фармакотерапевтической стратегией в борьбе со злоупотреблением алкоголем и алкоголизмом [2,10,11,20].

Общая основа патогенных механизмов эпилептических пароксизмов и нарушений β -колебаний в мозге, связанных с гиперактивностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, обуславливающих компульсивную тягу к алкоголю, явилась показанием для клинического исследования терапевтической эффективности оригинального препарата галодиф и уровней стероидных гормонов прогестерона и кортизола в терапии больных алкоголизмом.

Лекарственный препарат галодиф является оригинальным противосудорожным препаратом, разработанным для лечения и профилактики эпилепсии, а также для лечения алкогольной зависимости. Галодиф представляет собой нециклическое производное мочевины (1-[(3-хлорфенил)(фенил)метил] мочевины). В отличие от предшественников, он сам является действующим веществом, не требующим трансформации в печени. Это значительно снижает его токсичность и уменьшает побочные эффекты.

Цель исследования – изучить клинко-динамические особенности формирования и течения алкогольной зависимости у лиц туvinской этнической принадлежности, определить роль нейроэндокринных факторов в формировании алкогольной зависимости в различных этнических популяциях: русских и туvinцев с целью дальнейшей разработки эффективной патогенетической обоснованной терапии.

Материалы и методы. При прове-

дении исследования изучались клинко-динамические особенности формирования и течения алкогольной зависимости у лиц туvinской этнической принадлежности – представителей коренного населения Сибири, особенности нейроэндокринного метаболизма у этих пациентов в сравнении с пациентами русской национальности. Проводилась оценка терапевтической эффективности оригинального противосудорожного препарата галодиф на выраженность симптомов алкогольного абстинентного синдрома (ААС) и уровней нейроактивных гормонов кортизола и прогестерона в крови обследуемых пациентов. Клинко-биохимические исследования у больных алкоголизмом в абстинентном и постабстинентном состоянии проводили в отделении аддиктивных состояний клиник Научно-исследовательского института психического здоровья Томского НИМЦ РАН и в ГБУЗ РТ «Республиканский наркологический диспансер», Республика Тыва, г. Кызыл. Под наблюдением находились 68 больных алкоголизмом из российской этнической популяции, проживающих в Томской области, и 67 пациентов из туvinской этнической группы, в обследование были включены только мужчины от 24 до 53 лет (средний возраст: $38,3 \pm 8,9$ года) с разными уровнями потребления алкоголя. Диагноз обследованных больных алкоголизмом по МКБ-10 – коду F10.201 и F10.202 – Психические и поведенческие расстройства в результате употребления алкоголя, синдром зависимости, в настоящее время – воздержание. Тип течения алкоголизма у обследованных пациентов имел прогрессивный характер. В контрольную группу были включены 20 здоровых мужчин – добровольцев (по стандартному набору клинко-лабораторных тестов).

Клиническая оценка состояния пациентов проводилась с традиционным клиническим описанием, с использованием клинко-психопатологического, клинко-динамического методов на разных этапах проводимой терапии. Препарат использовали в соответствии с рекомендациями в дозе 300 мг в день (100 мг x 3), курс терапии – 21 день в постабстинентный период с различной степенью тяжести аффективных расстройств. Количественные характеристики оценивались по русским версиям HARS – Hamilton's: Шкала тревоги и HDRS – шкала депрессии Гамильтона. Для определения уровней гормонов в сыворотке крови у пациентов и добровольцев использовали

наборы для проведения иммуноферментного анализа. У всех обследованных пациентов и добровольцев отсутствовали серьезные заболевания печени. Кровь для исследования забирали у обследуемых лиц утром натощак. Обследуемые были информированы о проведении запланированных исследований и дали согласие. Собранные образцы сыворотки крови немедленно замораживали и хранили до анализа в морозильной камере при -70°C . Для определения уровней гормонов (кортизола и прогестерона) были использованы соответствующие наборы для иммуноферментного анализа гормонов, в данной работе использовались наборы фирмы «Био-Рад». Принцип метода-универсален, используется для определения кортизола, прогестерона. Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного программного обеспечения «Statistika 10,0» для «Windows», с использованием параметрических и непараметрических критериев.

Результаты и обсуждение. В ходе проведения исследования нами установлены клиничко-динамические особенности формирования и течения алкогольной зависимости у лиц тувинской этнической принадлежности. Алкогольная зависимость у больных тувинской национальности отличается от алкогольной зависимости у больных русской национальности по ряду клинических и медико-биологических признаков: первая проба алкоголя у тувинцев происходит в среднем в 18 лет ($17,9 \pm 2,0$), что существенно позже, чем у русских, которые с подросткового возраста знакомы с действием алкоголя ($15,2 \pm 3,0$). Систематическое употребление спиртных напитков развивается у тувинцев в зрелом возрасте ($35,1 \pm 9,8$), в отличие от русских мужчин, которые начинают систематически пить молодыми ($24,6 \pm 5,9$). Соответственно, признаки алкогольной зависимости у лиц тувинской национальной принадлежности формируются на несколько лет (7-8) позже, чем у русских: симптом потери количественного контроля над употреблением выявлен у тувинцев в $36,9 \pm 9,9$ года, у русских пациентов – в $29,8 \pm 7,5$; формирование синдрома отмены у тувинцев происходит в возрасте $37,7 \pm 8,4$ года в отличие от русских, у которых абстинентный синдром развивается в среднем в возрасте $29,6 \pm 6,0$ года (уровень достоверности по всем признакам $p=0.00002$ – $p=0.00004$). Это связано с этно-культуральными особенностями среды проживания коренного населения Тывы,

внутрисемейными и религиозными отношениями.

По результатам исследования нами отмечено, что симптомы алкогольной зависимости у тувинцев формируются прогрессивно – в среднем за 2-2,5 года систематического употребления алкоголя, что в среднем в два раза быстрее, чем у лиц русской национальности, и указывает на **злокачественный тип формирования алкоголизма**. Формирование зависимости у тувинцев при развитии психотического алкоголизма имеет другую динамику. Начало систематического употребления алкоголя в этом случае происходит раньше по сравнению с непсихотической формой ($27,9 \pm 6,9$ и $35,1 \pm 9,8$ года соответственно при $p=0,0007$), основные симптомы заболевания – возраст потери количественного контроля над употреблением ($31,6 \pm 6,4$), возраст манифестации амнестических форм опьянения ($32,5 \pm 6,9$), возраст синдрома отмены ($32,4 \pm 6,7$ и $37,7 \pm 8,4$ при $p=0,006$) – формируются в среднем на пять лет раньше (различия достоверны на уровне $p=0,033$; $0,045$). По клиничко-динамическим параметрам тувинцы с психотической формой алкоголизма приближаются к русским с непсихотическим алкоголизмом. Следовательно, тувинцы, признаки формирования алкоголизма у которых сходны с возрастной динамикой развития алкоголизма у русских (непсихотическая форма), имеют **неблагоприятный прогноз развития болезни** – манифестация психотических расстройств в $37,4 \pm 7,8$ года (психотический алкоголизм). Таким образом, тувинцы достоверно позже русских впервые пробуют, а также начинают употреблять алкоголь систематически ($35,1 \pm 9,8$ и $24,6 \pm 5,9$ года соответственно; $p=0,000007$), синдром зависимости формируется в среднем за 2-2,5 года систематического употребления алкоголя, т.е. **течение алкогольной зависимости у представителей тувинского этноса приобретает высокопрогредиентный характер**, что свидетельствует о большей уязвимости представителей коренного тувинского этноса к воздействию алкоголя.

Как известно, злоупотребление алкоголем и формирование алкогольной зависимости связано с развитием алкогольного абстинентного синдрома (ААС) при прекращении приема алкоголя. Развитие ААС у больных алкоголизмом сопровождается нарастанием тревоги, возникновением пароксизмов, компульсивного состояния, повышенной судорожной активности, раз-

вернутой вегетативной симптоматики, стрессорной реакции. По результатам современных исследований сформирована «эпилептогенная концепция» возникновения немотивированного пароксизмально-компульсивного влечения к этанолу в период отмены алкоголя. Предварительно повторяющиеся «ауры» и пароксизмально возникающие насильственные воспоминания проалкогольного содержания обозначены как «флэшбеки» - пароксизмальный всплеск воспоминаний. Этот процесс может «разжигаться» и достигать генерализованной формы влечения с сильным возбуждением, когда реализуется тяга к алкоголю. Процесс разжигания лимбической психотической триггерной реакции - стойкое изменение функционального состояния (возбудимости) отдельных областей головного мозга – получил определение «киндлинг». Модель киндлинга рассматривается в структуре алкоголизма как хроническая эпилептиформная активность, проявляющаяся на поведенческом уровне. При таком течении болезни в комплексной терапии показано использование противосудорожных средств, в настоящее время широко используются антиконвульсанты прегабалин и карбамазепин, хорошо переносимые больными, но являющиеся импортными препаратами. Показанием для назначения антиконвульсанта галодида в комплексной терапии больных алкоголизмом явились клинические проявления патологического влечения к алкоголю с отчетливо периодическим характером, насыщенно аффективной окраской и признаками пароксизмальности. Галодида назначали в дозировке 300 мг в сутки ($100 \text{ мг} \times 3$) в абстинентный и постабстинентный период при различной степени выраженности аффективной симптоматики (компульсивных, пароксизмальных, дистимических и дисфорических нарушений), длительность курса составила 21 день. В качестве симптомокомплекса-мишени фармакотерапевтического действия галодида анализировалась клиническая динамика нейротропных токсических эффектов этанола в структуре алкогольного абстинентного синдрома (астения, краниалгия, кардиалгия, диссомния, вегетативно-сосудистые и дискоординаторно-атактические нарушения), изучались седативные, тимолептические аспекты действия препарата в коррекции аффективных нарушений, а также влияние галодида на первичное патологическое влечение к алкоголю. В исследовании применялись клини-

ко-психопатологический метод, шкала тревоги и депрессии Гамильтона.

Проведенные нами исследования показали, что терапевтический эффект антиконвульсанта галодиф был связан со снижением интенсивности идеаторного компонента патологического влечения к алкоголю при ААС, ослаблением и/или исчезновением влечения в постабстинентном состоянии. Применение галодифа (300 мг/сут) в базисной терапии больных в абстинентном и постабстинентном состоянии оказало нормотимолептический эффект на дисфорический компонент аффективных нарушений (72,2), на тревожно-фобические проявления (50,0), выраженное действие при нарушении сна, «психовестибулярных» сновидениях (85,7); при локальных мышечно-тонических гиперкинезах типа «кramпи» (60,0); вегетостабилизирующее действие при сердечно-сосудистых нарушениях с нормализацией частоты сердечных сокращений (66,7) и купированием кардиалгий (63,6); выраженное действие на цефалгические и дизэнцефальные расстройства – наблюдалось ослабление интенсивности сенестопатического и алгического компонентов цефалгий (71,4), купирование дизэнцефальных пароксизмов (57,1); снижение патологического влечения к алкоголю во время абстинентного (88,0) и постабстинентного состояния (57,0%), что выражалось в снижении суммарного балла по шкале депрессии Гамильтона (HDRS) в 5 раз, по шкале тревоги Гамильтона (HARS) – в 6 раз (рис. 1). Наибольший эффект препарата был выражен у больных с компульсивным спонтанным проявлением патологического влечения к алкоголю. Препарат не усугублял дискоординаторно-атактические проявления в структуре ААС

и не вызывал нежелательных побочных реакций.

При проведении сравнительного анализа уровней стероидных гормонов у больных алкоголизмом и добровольцев из группы контроля было установлено, что уровень кортизола значительно превышал уровень данного гормона в крови больных алкоголизмом, причем значительно выражены эти изменения у пациентов тувинской этнической группы (таблица, рис.2, а). Аффективные расстройства и алкоголизм связаны с нарушением гормонального метаболизма и регуляции механизма отрицательной обратной связи, при котором выделяющийся из надпочечников кортизол тормозит продукцию кортикотропин-рилизингового гормона, в результате чего содержание адренокортикотропного гормона и кортизола аномально увеличивается. Напротив, содержание прогестерона (ПГ) в крови было достоверно ниже у пациентов по сравнению с концентрацией этого гормона в контрольной группе, более низкие уровни ПГ были выявлены у больных – тувинцев (таблица, рис. 2, б). ПГ является предшественником в цепи биосинтеза прегнан-нейростероидов, модулирующих ГАМКергическую функцию в ядрах таламуса и лимбической системы. ПГ и его метаболиты оказывают антиглюкокортикоидное и нейропротективное действие, активируют восстановление миелина, что особенно важно при нейротоксических и нейродегенеративных поражениях ЦНС [10.11]. Снижение уровня ПГ и его метаболитов ведет к нарушению нейропротекции. Полученные нами данные свидетельствуют, что злоупотребление алкоголем вызывает изменение показателей уровней кортизола и ПГ, а также их баланса - индексов соотношения концентраций

раз превышает индекс IR здоровых обследуемых лиц (таблица, рис. 3). Этот факт свидетельствует о нарушении баланса соотношений данных гормонов, регулирующих стрессорную систему человека, – высокого уровня кортизола и сниженного уровня прогестерона – позитивного модулятора ГАМК_A – рецепторной нейромедиаторной системы. Причем у пациентов – тувинцев выявлены значительно более глубокие сдвиги баланса нейроактивных стероидных гормонов (НС), которые связаны с высоким риском развития алкогольной зависимости и высокопрогрессирующим течением заболевания.

Использование оригинального противосудорожного препарата галодиф¹ в течение 21 дня в дозе 300 мг в сутки у больных алкоголизмом вызывало индуцированное уменьшение симптомов, характерных для ААС. Галодиф безопасен для использования у людей с относительно небольшим количеством побочных эффектов по сравнению с другими антиконвульсантами, оказывает детоксицирующее действие, стимулирует монооксигеназную систему печени [20], что важно в случае хронической алкогольной интоксикации. Динамическое снижение общего количества баллов по шкале Гамильтона (тревожность и депрессивное расстройство) было более быстрым у исследуемых пациентов. Галодиф существенно снизил уровень кортизола и стимулировал повышение уровня ПГ, изменив баланс соотношений уровней гормонов, приблизив индекс IR к показателю у здоровых доноров (таблица, рис. 3). Нейроактивные стероидные гормоны способны специфически модулировать функцию ГАМКергической нейромедиаторной системы мозга. НС (прогестерон и его метаболиты) и лекарственные средства, оказывающие позитивное модулирующее действие на ГАМКА - рецепторы, усиливающие ингибиторную функцию в ЦНС, оказывают анксиолитическое, анальгетическое, противосудорожное, седативное, гипнотическое и анестезирующее действие, снижающее выраженность симптомов при ААС и первичное патологическое влечение к этанолу.

В свете полученных данных баланс НС рассматривается нами как один из факторов патогенетического механизма развития алкоголизма, а использование галодифа в терапии больных алкоголизмом позволяет корректировать уровни НС и их соотношение. Это приводит к положительной клинической динамике, более быстрой и стабильной ремиссии и может представлять



Рис. 1. Терапевтическая эффективность галодифа, редукция выраженности симптомов в % случаев

данных гормонов. Индекс соотношения кортизол/прогестерон (Index Ratio - IR) в крови обследуемых больных алкоголизмом русской национальной этнической почти вдвое превышает индекс IR в крови обследуемых здоровых доноров, у пациентов с алкоголизмом тувинской этнической принадлежности

Уровни нейроактивных гормонов кортизола и прогестерона у больных алкоголизмом в различных этнических группах

Тип гормона/маркер	Больные алкоголизмом русской нац. (до лечения)	Больные алкоголизмом русской нац. (21 день терапии галодифом)	Контрольная группа русской нац. (здоровые лица)	Больные алкоголизмом тувинской нац.
Кортизол (нмоль/л)	661,32±108,12*	478,36±97,32	492,07±68,24y	875,00 ±79,54*
Прогестерон (нмоль/л)	2,66 ± 0,32*	4,28±0,63	4,00 ± 0,54	1,78 ± 0,23*
Индекс (IR) Кортизол/Прогестерон	253,06*	114,44	126,05	499,02*
	n=68	n=66	n=20	n=67

*Уровень значимых различий $P < 0.005$.

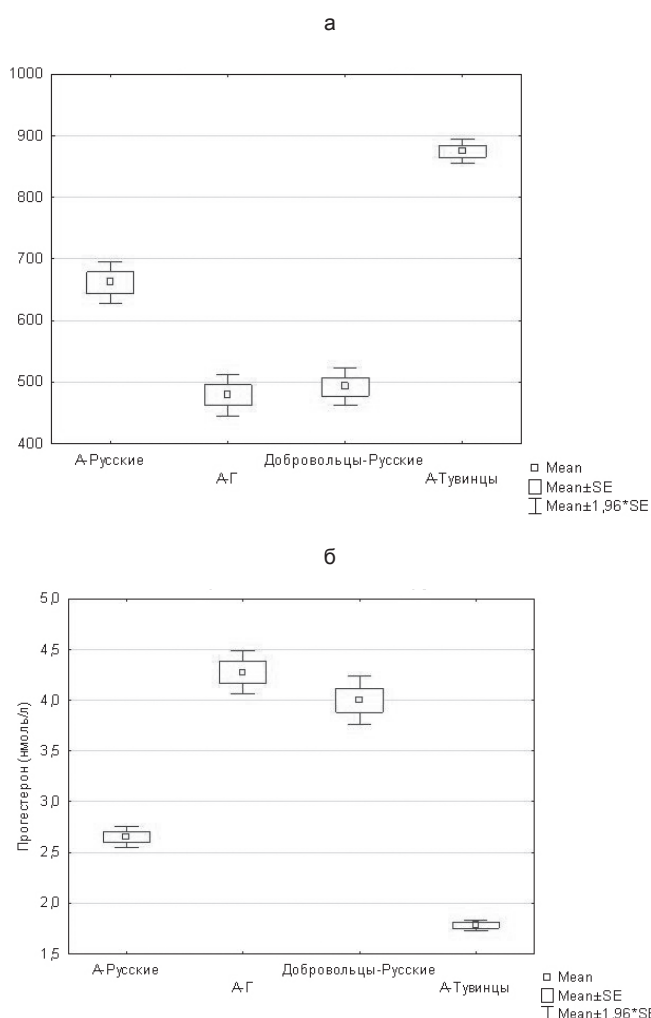


Рис.2. Уровни нейроактивных гормонов кортизола (а) и прогестерона (б) у пациентов с алкоголизмом в различных этнических группах. А – русские, больные алкоголизмом, до лечения; А + Г – русские, больные алкоголизмом, после лечения галодифом; – Добровольцы-русские – здоровые добровольцы; – А-Тувинцы – тувинцы, больные алкоголизмом

ми сдвигами баланса НС и формирующих высокий риск развития и прогрессивную динамику алкогольной зависимости, является одной из значимых стратегий в лечении психических расстройств и алкоголизма у пациентов в различных этнических популяциях.

Заключение. Таким образом, исходя из результатов нашей работы, можно предположить, что выявленное изменение уровней НС и индекса их соотношений служит прогностическим маркером при проведении лечения и реабилитации пациентов, что представляется значимым в отношении терапии и реабилитации пациентов тувинской национальности, у которых уровни НС и их баланс в значительной мере отражают тяжесть течения заболевания в сравнении с больными русской национальности.

Исследование, проведенное в отделении аддиктивных состояний Клиники НИИ психического здоровья Томского НИМЦ РАН, позволяет рекомендовать использование антиконвульсанта галодиф в качестве лечебного и профилактического средства у больных алкоголизмом с компульсивными и пароксизмальными расстройствами, ассоциированными с нарушением уровней нейроактивных гормонов в различных этнических группах, тем более имеющих резкие сдвиги гормонального баланса. Психотерапия, корректирующая данное состояние, является патогенетически направленной и повышает эффективность проводимого лечения, препятствует рецидиву заболевания и прогрессивной динамике алкогольной зависимости, что является особенно важным для экологии человека в тувинском этносе и, возможно, других популяций коренных народов Севера, Сибири и Дальнего Востока.

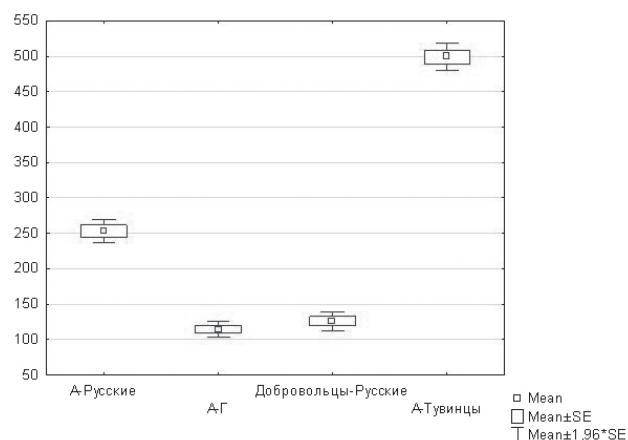


Рис.3. Индекс Кортизол/Прогестерон (IR) у больных алкоголизмом в различных этнических группах

Литература

1. Алкоголизм и факторы суицидальности среди коренного населения районов, приравненных к Крайнему Северу / Н.А. Бохан, А.И. Мандель, В.Н. Кузнецов [и др.] // Суицидология. – 2017. – Т. 8, №1 (26). – С. 68–76.
- Alcoholism and suicidal factors among the indigenous population of regions equated to the Far North / N.A. Bohan, A.I. Mandel, V.N. Kuznetsov [et al.] // *Suicidology*. – 2017. – Vol. 8, №1 (26). – P. 68–76.
2. Биологические предикторы, клико-патогенетические механизмы формирования и профилактика аддитивных состояний в различных социальных группах (итоги комплексной темы НИР ФГБУ “НИИ ПЗ” СО РАМН, 2009-2012 гг.) / А.И. Мандель, И.А. Артемьев, Т.П. Ветлугина [и др.] // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – № 4 (72). – С. 40–48.
- Biological predictors, clinical and pathogenetic mechanisms of the formation and prevention of addictive conditions in various social groups (the results of the complex topic of research FSBI “Mental Health Research Institute” SB RAMSci, 2009-2012) / A.I. Mandel, I.A. Artemyev, T.P. Vetlugina [et al.] // *Siberian Bulletin of Psychiatry and Narcology*. – 2013. – № 4 (72). – P. 40–48.
3. Казначеев В.П. Адаптация и конституция человека / В.П. Казначеев, С.В. Казначеев; под ред. Н.Р. Деряпа. – Новосибирск: Наука, 1986. – 118 с.
- Kaznacheev V.P. Adaptation and human constitution / V.P. Kaznacheev, S.V. Kaznacheev; Ed. N.R. Deryapa. – Novosibirsk: Science, 1986. – 118 p.
4. Старые и новые проблемы наркологии в контексте междисциплинарных исследований / Н.А. Бохан, А.И. Мандель, С.А. Иванова [и др.] // Вопросы наркологии. – 2017. – №1. – С. 26–62.
- Old and new problems of narcology in the context of interdisciplinary research / N.A. Bokhan, A.I. Mandel, [et al.] // *Issues of addiction*. – 2017. – №. – P. 26–62.
5. Уварова Т.Е. Этнические и региональные аспекты патологии в популяциях коренных народов Крайнего Севера (обзор литературы) / Т.Е. Уварова, Т.Е. Бурцева, М.С. Савина, В.Г. Часнык [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2012. – № 1 (37). – С. 5–7.
- Uvarova T.E. Ethnic and regional aspects of pathology in indigenous populations of the Far North (literature review) / T.E. Uvarova, T.E. Burtseva, M.S. Savina, V.G. Chasnic [et al.] // *Yakut medical journal*. – 2012. – No. 1 (37). – P. 5–7.
6. Этнотерриториальная гетерогенность формирования алкогольной зависимости у коренного населения Сибири / Н.А. Бохан, А.И. Мандель, А.Г. Пешковская [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – №6, вып.2. Алкоголизм. – С.9–14.
- Ethnoterritorial heterogeneity of the formation of alcohol dependence in the indigenous population of Siberia / N.A. Bohan, A.I. Mandel, A.G. Peshkovskaya [et al.] // *Journal of Neurology and Psychiatry S.S. Korsakova*. – 2013. – No. 6(2). Alcoholism. – P. 9–14.
7. Bao A. M. The human hypothalamus in mood disorders: The HPA axis in the center / A. M. Bao, D.F. Swaab // *IBRO Reports*. – 2019. – Vol. 6. – 45–53.
8. Beta power in the EEG of alcoholics / M. Rangaswamy, B. Porjesz, D.B. Chorlian [et al.] // *Biological Psychiatry*. – 2002. – Vol. 52. – P. 831–842.
9. Bokhan N. Clinical characteristics of addictive states in aborigines of the Russian North / N. Bokhan, D. Kurgak // *World Cultural Psychiatry Research Review*. – 2015. – V. 10. – Number 2. – P. 106–112.
10. Brinton R.D. Neurosteroids as regenerative agents in the brain: therapeutic implications / R.D. Brinton // *Nat. Rev. Endocrinol*. – 2013. – Vol. 9. – P. 241–250.
11. Crowley S.K. Neurosteroid, GABAergic and hypothalamic pituitary adrenal (HPA) axis regulation: What is the current state of knowledge in humans? / S.K. Crowley, S.S. Girdler // *Psychopharmacology. Berl*. – 2014. – doi:10.1007/s00213-014-3572-8
12. Erol A. Sex hormones in alcohol consumption: a systematic review of evidence / A. Erol, A. Ho, S. Winham, V.M. Karpyak // *Addiction Biology*. – 2019. – Vol. 24(2) – P. 1571–69 <https://doi.org/10.1111/adb.12589>
13. Hosie A.M. Endogenous neurosteroids regulate GABAA receptors through two discrete transmembrane sites / A.M. Hosie, M.E. Wilkins, H.M., T.G. da Silva Smart // *Nature*. – 2006. – Vol. 444. – P. 486–489.
14. Koob G.F. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis / G.F. Koob, N.D. Volkow // *Lancet Psychiatry*. – 2016. – Vol. 3(8). – P.760–773. doi: 10.1016/S2215-0366(16)00104-8.
15. Marked decrease of plasma neuroactive steroids during alcohol withdrawal / E Romeo, A. Brancati, A. De Lorenzo [et al.] // *Clin. Neuropharmacol*. – 1996. – Vol. 19. –P. 366–369
16. Mechanisms of neurosteroid interactions with GABAA receptors. / G. Akk, D.F. Covey, A.S. Evers [et al.] // *Pharmacol. Ther*. – 2007. – Vol. 116. – P. 35–57.
17. Neuropathology of stress / P.J. Lucassen, J. Pruessner, N. Sousa [et al.] // *Acta Neuropathol*. – 2014. – Vol. 127. – P. 109–135.
18. Stress, ethanol, and neuroactive steroids / G. Biggio, A. Concas, P. Follesa [et al.] // *Pharmacol. Ther*. – 2007. – Vol. 116. – 140–171.
19. Shushpanova T.V. Molecular-Cellular Targets of the Pathogenic Action of Ethanol in the Human Brain in Ontogenesis and the Possibility of Targeted Therapy Aimed at Correcting the Effect of Pathogenic Factors / T.V. Shushpanova, A.V. Solonskii, O.V. Shushpanova // *Drug addiction / Edited by F. Zhao, co-edited by M. Li. – London, United Kingdom: IntechOpen, 2018. – P.73–102. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.73333> DOI: 10.5772/intechopen.70103*
20. Shushpanova T.V. Effect of meta-chlorobenzhydryl urea (m-CIBHU) on benzodiazepine receptor system in rat brain during experimental alcoholism / T.V. Shushpanova, A.V. Solonskii, T. P. Novozheeva, V.V.Udud // *Bulletin of Experimental Biology Medicine*. – 2014. – Vol. 156(6). – P. 813–818.
21. The effect of chronic alcohol abuse on the benzodiazepine receptor system in various areas of the human brain / T.V. Shushpanova, N.A. Bokhan, V.F. Lebedeva [et al.] – *African J Psychiatry*. – 2016. – Vol. 19 (3):1000365 doi: 10.4172/2378-5756.1000365.