

ИЗМЕНЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ ФЕРМЕНТОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В МЕТАБОЛИЗМЕ ЭТАНОЛА И ОКИСЛЕНИИ АЦЕТАЛЬДЕГИДА, В ДОРСОЛАТЕРАЛЬНОЙ ПРЕФРОНТАЛЬНОЙ КОРЕ И ПРИЛЕЖАЮЩЕМ ЯДРЕ У ЛИЦ С РАССТРОЙСТВАМИ УПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ

Шляхтун А.Г.¹, Полубок В.Ч.¹, Павлюковец А.Ю.^{1,2}, Радута Е.Ф.¹,
Мотылевич Ж.В.¹

¹Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси

²Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Расстройство, связанное с употреблением алкоголя (alcohol use disorder, AUD), остаётся одной из наиболее острых проблем современного общественного здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения, алкоголь ежегодно становится причиной около 3 миллионов смертей в мире, что превышает показатели смертности от туберкулёза, ВИЧ/СПИДа и сахарного диабета.

Одним из ключевых направлений в понимании нейробиологических основ AUD является исследование метаболизма этанола непосредственно в ткани головного мозга. В мозге этанол окисляется преимущественно двумя ферментами – цитохромом *CYP2E1* и каталазой (*CAT*). Образующийся ацетальдегид далее окисляется альдегиддегидрогеназами (*ALDH*) до ацетата. Хроническое воздействие этанола вызывает сложные молекулярно-клеточные адаптации в головном мозге, однако вклад локального метаболизма алкоголя и ацетальдегида в эти изменения остаётся малоизученным.

В этой связи, **цель** настоящего исследования – анализ экспрессии ферментов, участвующих в метаболизме этанола и окислении ацетальдегида, в дорсолатеральной префронтальной коре и прилежащем ядре у лиц с AUD.

Материалы и методы исследования. Использованы данные РНК-секвенирования GSE253155 из репозитория GEO [1]. Исследование включало образцы прилежащего ядра (*nucleus accumbens*, NAc) и дорсолатеральной префронтальной коры (DLPFC), полученные *post mortem* от 114 человек, у 58 из которых был поставлен диагноз AUD в соответствии с DSM-5. В анамнезе у лиц контрольной группы не было симптомов AUD, а содержание этанола в крови на момент смерти было <0,6 ‰.

Дифференциальную экспрессию оценивали с помощью пакета DESeq2 v. 1.50.2 в среде R. Нормализация данных проводилась методом оценки размерных факторов. Статистическая модель включала фактор диагноза (здоровые vs AUD), а также ковариаты пола и возраста. Значения *p* были скорректированы на множественные сравнения методом Бенджамини–Хохберга. Гены считались значимо дифференциально экспрессированными при $p_{adj} < 0,05$.

Для оценки связи возраста с уровнем экспрессии рассчитывался коэффициент корреляции Пирсона (*r*). Значимость корреляции оценивалась с помощью *t*-статистики с числом степеней свободы *n*-2. Корреляции считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. После коррекции на множественные сравнения CYP2E1 и CAT не показали статистически значимых изменений в исследованных областях мозга ни у мужчин, ни у женщин. Можно заключить, что базальная экспрессия этих ключевых ферментов окисления этанола в исследованных структурах мозга не изменяется на транскрипционном уровне при AUD. При пороге нескорректированного $p < 0,05$ у лиц с AUD наблюдался ряд полуспецифических изменений экспрессии генов *ALDH*, наиболее значимые из которых представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Изменения экспрессии генов *ALDH* в DLPFC и NAc у лиц с расстройствами употребления алкоголя (нескорректированные p)

Ген	Пол	Область мозга	log2FC	p	Направление изменений по сравнению с контролем
ALDH9A1	Женский	DLPFC	+0,272	0,0105	↑
ALDH3A1	Женский	NAc	-1,173	0,0061	↓
ALDH1A1	Мужской	DLPFC	-0,197	0,0122	↓
ALDH3A1	Мужской	NAc	-0,727	0,0146	↓

Корреляции экспрессии с возрастом выявлены как у здоровых, так и у алкогользависимых лиц, причём характер связей различался в зависимости от пола и отдела мозга (таблица 2).

Таблица 2 – Значимые корреляции экспрессии генов CYP2E1, CAT и *ALDH* с возрастом в DLPFC и NAc ($\text{abs}(r) > 0,5$, $p < 0,05$)

Ген	Пол	Область мозга	Статус	r	p
CYP2E1	Женский	NAc	AUD	+0,749	0,0326
CAT	Женский	NAc	Контроль	-0,618	0,0323
CAT	Женский	NAc	AUD	-0,721	0,0437
ALDH1A1	Мужской	NAc	Контроль	-0,524	0,0021
ALDH1A3	Мужской	NAc	Контроль	-0,500	0,0037
ALDH1B1	Женский	DLPFC	Контроль	-0,589	0,0441
ALDH9A1	Женский	NAc	Контроль	-0,667	0,0180

Выводы. 1. Как у мужчин, так и у женщин с AUD в NAc наблюдается снижение экспрессии *ALDH3A1*, которая в норме метаболизирует ароматические и алифатические альдегиды со средней цепью, в том числе образующиеся при перекисном окислении липидов α,β -гидроксиалкенами [2]. В условиях алкогольной интоксикации *ALDH3A1* способна окислять ацетальдегид [3]. Снижение уровней *ALDH3A1* в условиях алкогольной интоксикации может приводить к накоплению ацетальдегида, что потенциально способно приводить к индукции перекисного окисления и нарушению дофаминовой нейротрансмиссии. У женщин снижение более выражено, что может объяснять их повышенную восприимчивость к нейротоксическим эффектам алкоголя при меньшем стаже зависимости.

2. У женщин с AUD наблюдается возраст-зависимая индукция CYP2E1 в NAc. Отсутствие подобной корреляции у мужчин указывает на половой

диморфизм в нейрометаболических ответах на хроническое употребление алкоголя.

В целом, выявленные у женщин с AUD снижение экспрессии *ALDH3A1*, возраст-зависимая индукция *CYP2E1* и репрессия *CAT* в NAc могут лежать в основе ускоренного прогрессирования и отягощённого течения женского алкоголизма. Для подтверждения этих выводов необходимы исследования на больших выборках с дополнительным учётом уровней белка и ферментативной активности.

Заключение. Полученные данные могут способствовать выявлению новых биомаркеров прогрессирования AUD, объяснению феномена ускоренного течения алкогольной зависимости у женщин, а также определению перспективных мишеней для таргетной терапии.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках задания 11.1.9 «Молекулярные механизмы и протекторный потенциал модуляторов биосинтеза никотинамидадениндинуклеотида при алкоголь-индуцированном поражении центральной нервной системы» (договор № 2026-29-116 от 10.03.2026).

ЛИТЕРАТУРА

1. Gene expression differences associated with alcohol use disorder in human brain / C. Willis, J. D. White, M. S. Minto [et al.] // *Mol. Psychiatry*. – 2025. – Vol. 30, № 4. – P. 1617–1626. – doi: 10.1038/s41380-024-02777-1.

2. Non-P450 aldehyde oxidizing enzymes: the aldehyde dehydrogenase superfamily / S. A. Marchitti, C. Brocker, D. Stagos, V. Vasiliou // *Expert Opin. Drug. Metab. Toxicol.* – 2008. – Vol. 4, № 6. – P. 697–720. – doi: 10.1517/17425255.4.6.697.

3. Chen, C. H. Pharmacological recruitment of aldehyde dehydrogenase 3A1 (ALDH3A1) to assist ALDH2 in acetaldehyde and ethanol metabolism *in vivo* / C. H. Chen, L. A. Cruz, D. Mochly-Rosen // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2015. – Vol. 112, № 10. – P. 3074–3079. – doi: 10.1073/pnas.1414657112.

ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСОВ ЭЛЕКТРОН-ТРАНСПОРТНОЙ ЦЕПИ И ЦИКЛА КРЕБСА В МИТОХОНДРИЯХ МИОКАРДА И ПЕЧЕНИ В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Шуриберко А.В., Бадун Е.Г.

*Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси,
Гродно, Беларусь*

Введение. Употребление алкоголя вызывает значительные структурные и функциональные нарушения в митохондриях миокарда и печени, главным образом за счет увеличения образования активных форм кислорода и азота, что приводит к окислительному и нитрозильному повреждению [1]. Алкогольная интоксикация сопровождается токсическим действием на печень и сердце,