

58. Falati S. Accumulation of tissue factor into developing thrombi in vivo is dependent upon microparticle P-selectin glycoprotein ligand 1 and platelet P-selectin / Falati S., Liu Q., Gross P., et al. // The Journal of Experimental Medicine. – 2003. – Vol. 197. – P. 1585-1598. Available at: <http://jem.rupress.org/content/197/11/1585.full.pdf+html>

59. Herrera-Galeano J.E. A novel variant in the platelet endothelial aggregation receptor-1 gene is associated with increased platelet aggregability / Herrera-Galeano J.E., Becker D.M., Wilson A.F., et al. // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2008. – Vol. 28. – P. 1484-1490. Available at: <http://atvb.ahajournals.org/content/28/8/1484.full.pdf+html>

Надійшла до редколегії 03.12.15

И. Николаева, студ., Т. Галенова, канд. биол. наук, А.Савчук, д-р биол. наук
Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Киев, Украина

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ТРОМБОЦИТАРНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ПРОЦЕССЕ ФОРМИРОВАНИЯ ТРОМБА

Исследование молекулярно-биологических аспектов функционирования тромбоцитов, с использованием биохимических методов, новейших технологий клеточной и молекулярной биологии, стали основой для понимания сигнальных каскадов регулирующих активацию, адгезию и агрегацию этих клеток. В данном обзоре обобщены современные представления о роли мембранных рецепторов тромбоцитов в процессах физиологического и патологического формирования тромба, проанализирована возможная роль тромбоцитарных рецепторов в качестве мишени действия антиагрегационных агентов, определены новые перспективные направления поиска эффективных и специфических антитромботических препаратов.

Ключевые слова: тромбоциты, мембранные рецепторы, процесс тромбообразования, агрегация.

I. Nikolaeva, stud, T. Halenova, PhD, O. Savchuk, DSc.
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

MODERN CONCEPTIONS OF THE ROLE OF PLATELET RECEPTORS IN THE DYNAMICS OF THROMBUS FORMATION

The study of molecular and biological aspects of the platelets functioning with the use of biochemical methods, new technologies of cell and molecular biology became the basis for understanding signaling cascades regulating the activation, adhesion and aggregation of these cells. In this review, the general modern information of the role of platelet membrane receptors in physiological and pathological processes of thrombus formation was performed. The possible role of platelet receptors as target of antiaggregatory agents was analyzed. Also, new promising areas of searching for effective and specific antithrombotic agents were identified.

Key words: platelets, membrane receptors, the process of thrombosis, aggregation.

УДК 577.122.8

О. Харченко, канд. биол. наук, О. Савчук, д-р биол. наук, Л. Остапченко, д-р биол. наук
Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ

АНАЛІЗ ЗМІН БІЛКОВОГО ПРОФІЛЮ ПРИ ХРОНІЧНІЙ АЛКОГОЛЬНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ДЛЯ ДІАГНОСТУВАННЯ РОЗВИТКУ ДАНОГО ПАТОЛОГІЧНОГО СТАНУ ОРГАНІЗМУ

В огляді проаналізовано існуючі на сьогодні біомаркери, які дозволяють виявити хронічне зловживання алкоголем, а саме: вуглевод-дефіцитний трансферин, активності ГГТ, АлАТ, АсАТ, β-ГКА; індекс сіалова кислота – Апо J, рівень циркулюючих цитокінів (TNF-α, IL-1 і IL-6), α-1- та α-2-глобулінів, сироваткового амілоїду А4, фібронектину та ін. На сьогодні результати дослідження протеому в організмі осіб, що зловживають алкоголем, містять значну кількість артефактів у зв'язку з подвійним зловживанням іншими речовинами (наприклад, кокаїном, тютюном), специфічним дефіцитом харчування, наявністю дисфункції органів. Підсумовуючи проведений аналіз наукової літератури можна засвідчити недостатню кількість досліджень, які стосуються змін протеому на різних етапах розвитку алкогольної інтоксикації. Важливим завданням є виявлення біомаркерів, які б дозволили вимірювати рівень споживання алкоголю шляхом виявлення пошкодження тканин або інших фізіологічних реакцій на зловживання алкоголем протягом тривалого часу. Стратегії пошуку біомаркерів алкоголізму повинні включати ідентифікацію білків, кількість яких відрізняється у алкоголіки і не-алкоголіки. Розшифровка індивідуального протеому, ймовірно, буде частиною розвитку персоналізованої медицини майбутнього.

Ключові слова: алкогольна інтоксикація, протеом.

Етанол належить до переліку небагатьох нутрієнтів, які володіють значною токсичною дією. Відомим фактом є те, що прогнози стосовно клінічного перебігу і кінцевого результату алкогольної хвороби печінки є досить невтішними. Дійсно, в проспективному дослідженні 280 пацієнтів з алкогольним ураженням печінки, було виявлено, що протягом 48 місяців спостереження, більше половини з тих, у кого діагностували цироз печінки, і дві третини тих, у кого був цироз з алкогольним гепатитом, померли. Подібний рівень смертності є більшим, ніж за умов багатьох видів онкозахворювань, але, на жаль, викликає набагато менше клопотаності, як серед громадськості, так і медичних працівників [1]. Така позиція може відображати, щонайменше частково, спільну думку щодо неспроможності глобального вирішення цієї проблеми. Але, треба визнати, що подолання алкогольної залежності та її наслідків, так як і ранньої її діагностики для більш оптимістичних прогнозів лікування, є одним з найважливіших питань охорони здоров'я.

Хоча гостре споживання алкоголю може бути легко виявлене за допомогою вимірювання вмісту етанолу в

крові і у видихуваному повітрі, цей вимір не дає ніяких уявлень стосовно паттернів хронічного вживання алкоголю, які безпосередньо пов'язані з діагнозом алкогольної залежності [2, 3]. Крім того, кількісні біомаркери, які б дозволили однозначно оцінити споживання алкоголю в ретроспективі через кілька днів або тижнів залишаються загалом невловними [3, 4]. В даний час, використовувані в клініці біомаркери, які дозволяють виявити хронічне зловживання алкоголем, включають як небілкові – середній корпускулярний об'єм еритроцита, етиловий глюкуронід, 5-гідрокситриптофол, так і білкові – вуглевод-дефіцитний трансферин, γ-глутаміл трансферази. Жоден з цих маркерів не забезпечує точної діагностики хронічної алкогольної інтоксикації, оскільки вони мають малу специфічність і можуть змінюватися при хворобах неалкогольного походження [2]. Враховуючи ці недоліки існує гостра потреба в розробці більш чутливих і специфічних маркерів зловживання алкоголем. Останні досягнення в галузях геноміки, протеоміки та метаболоміки значно розширюють можливості для їх відкриття.

Варто зазначити, що термін "біомаркер" найчастіше використовується для опису статистично значущих біохімічних або молекулярних змін між двома популяціями (в нашому випадку – це населення з різним відношенням до споживання алкогольних напоїв) [3]. В той же час Національний інститут здоров'я США визначає біомаркер, як об'єктивно вимірювану і оцінювану ознаку, що може слугувати індикатором нормальних біологічних процесів, патогенних процесів або фармакологічної відповіді на терапевтичне втручання [5]. Різниця між цими двома визначеннями полягає в тому, що в першому випадку акцент робиться на оцінку відмінностей між двома популяціями, у той час як в другому чітко детермінується, що біомаркери повинні бути інформативними стосовно окремих суб'єктів, дозволяючи їх впевнено класифікувати [3]. Таким чином, в контексті зловживання алкоголем, біомаркер повинен бути точним індикатором споживання алкоголю індивіда за певний період часу. Важливо відзначити, що біомаркер характеризує конкретний стан та не повинен мати причинного або механістичного значення [6, 7].

Біомаркери алкоголізму мають важливе значення, як для медицини, так і для громадської безпеки [8]. В клініці вони не тільки забезпечують об'єктивні параметри споживання алкоголю, щоб допомогти діагностувати алкоголізм, але також можуть бути використані для відстеження протікання захворювань, пов'язаних із зловживанням етанолу. Все частіше біомаркери алкоголізму використовуються в якості об'єктивних показників продуктивності лікування даного захворювання; точні біомаркери можуть бути використані для перевірки самозвітів пацієнтів або навіть повністю їх замінити [9]. Стосовно громадської безпеки, біомаркери хронічного алкоголізму можуть бути корисними для спостереження за певними особами з групи ризику в абстинентний період (наприклад, вагітні жінки) [10], або раніше засудженими за вчинення злочину, або особами, професії яких впливають на здоров'я та безпеку широкої громадськості (наприклад, медичні працівники, працівники повітряного транспорту) [9].

Молекулярні зміни в рівнях експресії генів внаслідок впливу алкоголю були зареєстровані в багатьох дослідженнях [11]. Але обмежуючий фактор для цих досліджень полягає в тому, що гени і кодовані ними білки не обов'язково експресуються паралельно. Було показано, що введення етанолу може призводити до змін на рівні трансляції білка, не впливаючи при цьому на відповідні рівні мРНК [12]. Так само і коливання рівнів мРНК не завжди відображають зміни у експресії білків [13–15]. МікроРНК були використані в якості інструментів для порівняння кількості мРНК і трансляційних рівнів. Показано, що деградація мРНК складає близько 75% від спостережуваних змін у синтезі білка [16] і мікроРНК викликають зниження рівнів мРНК, яке може пояснювати основну частину скорочення (84%) продукції білка [17]. Досягнення мас-спектрометрії та біоінформатики були використані для оцінки абсолютного числа копій клітинних білків та турноверу і рівнів експресії мРНК і білків. В результаті було виявлено, що зміни у рівнях мРНК складають тільки близько 40% від змін у рівнях білка [18]. Враховуючи, що контроль за кількістю білка відбувається переважно на рівні трансляції, стає зрозумілою цінність протеомних методів для діагностики алкогольної залежності.

Однією з особливостей етанолу є здатність викликати зміни в метаболізмі білків як тканиноспецифічні, так і на рівні цілісного організму [19]. Вплив етанолу може реалізуватися на різних етапах білкового обміну, зокрема, на рівні їх синтезу, секреції та протеолітичного

розщеплення. Хронічне зловживання алкоголем викликає збільшення екскреції азоту із супутньою втратою м'язової маси. Навіть гостре отруєння етанолом веде до зростання виділення азоту. Втрата білка скелетними м'язами (тобто, хронічна алкогольна міопатія) є однією з багатьох несприятливих реакцій на алкоголь і спостерігається у двох третин осіб, що зловживають алкогольними напоями. Показано цілий ряд інших захворювань і тканинних порушень, які виникають внаслідок індукованих етанолом змін кількості окремих білків або цілих груп тканинних білків. Наприклад, зростання вмісту колагену печінки при цирозі, зниження вмісту міозину при кардіоміопатії, а також втрата колагену кісток при остеопорозі [19–22]. Етанол викликає зміни в метаболізмі білків, ймовірно, у всіх органах або тканинах. На сьогоднішній день доведено є факт, що за дії етанолу відбувається порушення ключових шляхів внутрішньоклітинного транспорту білкових молекул, це, зокрема, клатринопосередкований ендоцитоз та транспортування новосинтезованих секреторних білків чи мембранних глікопротеїдів від апарату Гольджі, де може локалізуватися до 50% всіх акумульованих секреторних білків, до базолатеральної мембрани [23].

Клінічні дослідження у пацієнтів з алкогольною залежністю без явних симптомів захворювання печінки виявили у них знижений рівень синтезу білка скелетними м'язами, хоча обмін білка на рівні усього організму, схоже, не був суттєво порушений [24].

Печінка, як основний орган детоксикації хімічних сполук, однією з перших зазнає пошкоджуючої дії етанолу та його похідних. Саме тут активно протікають процеси синтезу та розпаду білків, які мають важливе значення для забезпечення потреб організму. Вважають, що виражене зниження білково-синтетичної функції печінки у наркологічних хворих може бути обумовлено наступними обставинами: порушенням ферментних систем печінки при її ураженні алкоголем, що призводить до пригнічення синтезу альбумінів; зменшенням надходження амінокислот з їжею, що часто має місце у хворих, що страждають синдромом алкогольної залежності, зниженням всмоктувальної функції кишечника, що спостерігається в умовах дисбіозу [25].

На сьогодні досить точним маркером, при зловживанні етанолом вважають вуглевод-дефіцитний трансферин, оскільки він, в основному, не змінюється при інших захворюваннях (наприклад, неалкогольних хворобах печінки), на даний показник не впливають лікарські препарати – зокрема, антидепресанти або дисульфірам (препарат, який використовується для лікування алкоголізму). Оцінка рівня вуглевод-дефіцитного трансферину достовірно виявляє тривале вживання великих доз алкоголю (більше 60 г/день протягом 2 тижнів) [26]. Вміст вуглевод-дефіцитного трансферину визначають електрофоретично, хроматографічно, імунологічно, а також останнім часом методом мас-спектрометрії [27–30]. Чутливість та специфічність даного біомаркери приблизно 60–70 і 80–95% відповідно [31]. Наявність змін вмісту вуглевод-дефіцитного трансферину в сироватці крові можуть залежати і від інших умов, не пов'язаних із вживанням алкоголю, таких як нервова анорексія [32] і вагітність [33]. Крім того, вміст вуглевод-дефіцитного трансферину змінюється за дефіциту заліза, хронічних захворювань і в менопаузі. Помилково-негативні результати пов'язані з жіночою статтю, епізодичним невисоким вживанням алкоголю і гострою травмою зі втратою крові [34]. Крім того, виявлено, що рівень вуглевод-дефіцитного трансферину в деяких осіб залишається високим, навіть через шість тижнів після припинення вживання алкоголю [35]. Не-

зважаючи на ці обмеження, вуглевод-дефіцитний трансферин в даний час вважається найбільш корисним маркером зловживання алкоголем, і тільки він один схвалений FDA США для виявлення надмірного споживання алкоголю [36].

Для діагностики хронічної алкогольної інтоксикації використовують також визначення активності γ -глутамілтранспептидази (ГГТ). Даний фермент є мембранозв'язаним глікопротеїном та каталізує перенесення амінокислот через клітинну мембрану, регулює руйнування і кон'югацію глутатіону, і навіть, метаболізм ейкозаноїдів. Активність ферменту підвищується на 70% при вживанні токсичних доз алкоголю протягом 6-15 днів і може зберігатися до 7-20 діб після припинення його споживання. Але недовіком даного біомаркери, в першу чергу, є низька специфічність. Висока активність ГГТ може відзначатись при холестази неалкогольного походження, а також певною мірою зростати при цукровому діабеті, нирковій та серцевій недостатності. Чутливість біомаркери складає тільки 50% [37].

Аланінамінотрансферази (АлАТ) і аспартатамінотрансфераза (АсАТ) є ензимами, які перетворюють α -кетокислоти в амінокислоти [27]. АсАТ головним чином міститься в печінці; АлАТ також знаходиться переважно в печінці, але інші тканини містять також його велику кількість. Подібно до ГГТ, підвищення рівня активності цих ферментів є індикатором генералізованого пошкодження печінки [31,38]. Очікувано чутливість обох цих ферментів в контексті зловживання алкоголем є низькою і сильно варіює [19]. Проте, подібно до ГГТ, визначення активності АлАТ і АсАТ є поширеною практикою завдяки простоті та низькій вартості [38].

Досить давно достатньо чутливим біомаркером хронічного споживання алкоголю вважають зміни активності β -гексозамінідази (β -ГКА) в сироватці крові і сечі [39, 40]. β -ГКА є лізосомальною гідролазою, що бере участь у метаболізмі вуглеводів і гангліозидів в печінці. Після надмірного вживання алкоголю, лізосоми пошкоджуються і вивільняють даний фермент у кров'яне русло [41]. Період напіврозпаду β -ГКА в сироватці становить приблизно 6,5 днів [27]. Повідомляється, що чутливість визначення активності β -ГКА в сироватці крові та сечі складає відповідно 69-94 і 81-85%, в той час як специфічність – відповідно 91-98 і 84-96% [27]. Підвищений рівень активності β -ГКА фіксують також у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом, цирозом печінки, інфарктом міокарда, при вагітності і після застосування оральних контрацептивів [39, 42].

Добре відомим фактом є те, що основний продукт окислювального метаболізму етанолу – ацетальдегід в організмі вступає в реакції з різноманітними білками, формуючи відповідні аддукти [43]. Деякі з цих аддуктів виявляються через 3 тижні після вживання алкоголю. Останнім часом були розроблені мас-спектрометричні методи спрямовані на їхню детекцію, як біологічних маркерів зловживання спиртними напоями [44]. Крім того, є повідомлення, що в якості біомаркерів хронічного вживання алкоголю можуть визначатись циркулюючі антитіла до білкових аддуктів ацетальдегіду. Чутливість та специфічність даного методу – 65-73 і 88-94% відповідно [45].

Варто згадати про аполіпропротеїн J або кластерин (Апо J) – дисульфідно-зв'язаний гетеродимерний білок, залучений до обміну ліпідів між різними ліпопротеїнами [41]. Хронічний вплив етанолу зменшує сіалілування плазми Апо J [46]. Індекс сіалова кислота – Апо J відображає співвідношення молей сіалової кислоти на моль Апо J білка. Кількість сіалових кислот на кількість Апо J визначається імуноафінним очищенням Апо J з подальшим гідролізом залишків сіалової кислоти і спектро-

фотометричним визначенням її кількості. Кількість Апо J визначають за допомогою стандартних біохімічних аналізів, а потім обчислюють вищезгаданий індекс [27, 41, 46]. Індекс сіалова кислота – Апо J знижується за умов хронічного споживання алкоголю, повертаючись до нормального рівня протягом 8 тижнів, приблизний період напіврозпаду складає 4-5 тижнів [46]. Велика кількість залишків сіалової кислоти на Апо J (28 моль сіалової кислоти / 1 моль Апо J) може дозволити з більшою чутливістю свідчити про рівень споживання алкоголю порівняно з вуглевод-дефіцитним трансферином [41]. Крім того, індекс сіалова кислота – Апо J виявив дуже високу чутливість та специфічність в експериментальних дослідженнях (90-92% і майже 100%, відповідно) [46], але остаточне рішення стосовно корисності даного біомаркери ще не прийняте.

Цитокіни являють собою білки, залучені до міжклітинної комунікації та активації. Вони регулюють процеси, такі як запалення, загибель клітин, їх проліферація, міграція і репарація. Встановлено, що рівень циркулюючих цитокінів, таких як TNF- α , IL-1 і IL-6 зростає за хронічного та гострого алкогольного захворювання печінки [47]. Рівень TNF- α в середньому у алкоголіків вище, ніж серед населення в цілому, незалежно від рівня споживання алкоголю [48]. Значне зростання продукції IL-1 β , IL-6, IL-12 та TNF- α також спостерігається у хронічних алкоголіків без хвороби печінки та поза періодами активного споживання етанолу. Цікаво, що аномально низькі рівні цитокінів були виявлені у пацієнтів з алкогольним цирозом печінки в стадії активного запою, але в період абстиненції у них не спостерігалось істотних змін даного показника [49]. Оцінка рівня TNF- α в сироватці крові, яка останнім часом стала рутинною процедурою в клінічній практиці [47], можливо може бути корисною для діагностики зловживання алкоголем. З іншого боку, враховуючи широке залучення цитокінів до різноманітних біологічних процесів, використання їх, як автономних маркерів алкоголізму видається малоімовірним.

У осіб, що зловживають спиртними напоями, виявляють значуще збільшення рівня інтерлейкіну-6, який ініціює синтез С-реактивного білка (СРБ), що запускає, у свою чергу, запальну реакцію в організмі, маркерами якої є білки гострої фази – СРБ, гаптоглобін [31]. Ацетальдегід викликає некротично-запальні зміни, стимулюючи синтез прозапальних цитокінів. Саме каскад цитокінових реакцій запускає синтез гострофазових білків в організмі [50].

Електрофорез фракцій білка в динаміці купіювання гострого алкогольного психозу виявив підвищення α -1- та α -2-глобулінів, що може свідчити про наявність запальних явищ в організмі хворих. Зокрема, фракція α -глобулінів утворена глікопротеїнами (гаптоглобін, церулоплазмін, α -1-антитрипсин, орозомукоїд та ін.), рівень яких підвищується при гострих запальних, некротичних, алергічних і стресових станах [51].

Враховуючи сучасний розвиток методів системної біології, в тому числі геноміки, метаболоміки та протеоміки, наразі можливо краще розібратися в механізмах пошкодження клітин та ідентифікувати білкові мішені токсичної дії алкоголю [52]. Хоча вивчення експресії генів надає цінну інформацію стосовно регуляції транскрипції, може спостерігатись значне розходження між змінами в експресії РНК і білка, оскільки не всі гени, що експресуються надалі транслуються в білкові продукти [53]. Однією з цілей протеоміки якраз і є виявлення біомаркерів захворювань [53]. Двовимірний електрофорез або 2D електрофорез в поєднанні з мас-спектрометрією, широко застосовується для аналізу експресії білків і їх посттрансляційної модифікації [54].

Примітно, що протеомна техніка – 2D електрофорез був використаний більше 25-ти років тому, щоб показати саме зміни у сироватці крові людей, які страждають на алкоголізм. Зокрема у них було виявлене зростання рівня протеїнів, таких як α_1 -кислий глікопротеїн, IgA, α_1 -антихімотрипсин, гаптоглобін і Apo A-I ліпопротеїн, та зниження рівня антитромбіну III [55]. Десять років по тому та ж сама техніка була використана для пошуку біомаркерів фетального алкогольного синдрому: вісім білків було визначено, як кандидати біомаркерів, серед них знову ж таки α_1 -антитрипсин і гаптоглобін [56].

Перше застосування методів протеоміки (2D електрофорез) для посмертного дослідження мозку 4-х осіб, що страждали на алкоголізм у порівнянні з 4-ма здоровими суб'єктами показало, що у верхній лобній корі диференційно експресуються близько 180 білків. Причому, у алкоголіків переважно виявлялась понижуюча регуляція їхньої експресії (139 – інгібування проти 35 – активація) [57].

Також методами протеоміки було вивчено вплив зловживання алкоголем на дорсолатеральний префронтальний кортекс, який включає в себе поле Бродмана 9, з білою (wBA 9) і сірою речовинами (gBA9) [58, 59]. Дорсолатеральний префронтальний кортекс сполучений з багатьма ділянками мозку, залученими до когнітивних функцій за допомогою реципроктивних взаємовідносин і є суб'єктом значного зменшення у алкоголіків, особливо це стосується білої речовини. Зразки були отримані автопсією у алкоголіків з цирозом та без, а також у осіб, що не зловживали алкоголем та проаналізовані з використанням 2D-електрофорезу в поєднанні з MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization – Time-of-flight/Time-of-flight) мас-спектральним аналізом. В регіонах wBA9 і gBA9 мозку обох груп алкоголіків була виявлена диференційна експресія транскеталази і β -субодиниці піруватдегідрогенази E1, що дозволило авторам дослідження припустити зміни у тіамін-залежному каскаді. Крім того, були диференційно зрегульовані рівні багатьох пов'язаних з метаболізмом ферментів, зокрема, відповідальних за енергетичну трансдукцію (гліколіз, цикл Кребса), а це свідчить про дефіцит енергії, втрату життєздатності та загибель клітин в дорсолатеральному префронтальному кортексі алкоголіків.

Такими ж методами було проаналізовано хробака мозочка у алкоголіків з цирозом та без даного ускладнення [60]. Хробак мозочка отримує соматичну сенсорну інформацію і відповідає за позу тіла та локомоцію. Завдяки своїм зв'язкам з префронтальним кортексом, мозочок побічно залучений до когнітивних функцій, а у алкоголіків хробак мозочка є чутливим до загального зменшення або атрофії, яка супроводжується втратою клітин Пуркінє і зменшенням кількості дендритних розгалужень. Як це було показано і для дорсолатерального префронтального кортексу, транскеталази і β -субодиниця піруватдегідрогенази E1 також диференційно регулювались в обох групах алкоголіків, що свідчить про залучення змін ферментів від яких залежить метаболізм вітаміну B1 та енергія обміну речовин до ушкодження хробака мозочка у алкоголіків. Крім того, протеомний аналіз засвідчив унікальні зміни в хробаку мозочка у алкоголіків хворих на цироз, що дозволяє припустити специфічні ефекти на експресію білків в даному відділі мозку в результаті дисфункції печінки [60].

Супутнє посмертне дослідження тієї ж групи хворих було зосереджене на протеомному аналізі гіпокампу, який має вирішальну роль в когнітивному процесі, пам'яті і просторовій навігації [61]. Проби від неускладнених цирозом алкоголіків були порівняні з пробями від непитуєщих суб'єктів. Показано, що у алкоголіків була

знижена експресія 18 з 20 ідентифікованих білків. Незважаючи на те, що деякі з них були виявлені і в інших областях мозку, протеомний аналіз гіпокампу показав унікальні, значні зміни в рівні експресії глутамінсінтетази, що переважно розташована в астроцитах здатних до детоксикації продуктів метаболізму, таких як аміак [61].

Протеомними методами було детально досліджено різні частини мозолистого тіла (задня, передня частини і стовбур) у алкоголіків з цирозом та без [62-63]. Мозолисте тіло з'єднує ліву і праву півкулі головного мозку, має найбільше білої речовини та регулює різні когнітивні функції. В результаті надмірного споживання алкоголю цей відділ головного мозку суттєво зменшується в об'ємі, що веде до когнітивної дисфункції. Порівняльний аналіз субрегіонів мозолистого тіла виявив індуковані хронічним споживанням етанолу зміни різних біохімічних шляхів, залежні від топографії та груп алкоголіків викликані алкоголем зміни. Декілька білків, залучених до різних метаболічних шляхів, таких як перекисне окислення ліпідів, окислювальний стрес та апоптоз продемонстрували здатність до специфічної диференціальної експресії і в стовбурі мозолистого тіла. Ферменти біосинтезу тіаміну/енергії диференційно експресувались в задній частині мозолистого тіла, в той час як глутаматкарбоксіпептидаза була ідентифікована, як в передній, так і в задній його частинах, але тільки при алкоголізмі ускладненому цирозом [62-63].

В двох протеомних дослідженнях людського мозку, що зазнавав хронічної алкогольної інтоксикації, проаналізували синаптосомальні препарати з верхньої лобової звивини. Цей район є частиною дорсолатерального префронтального кортексу, який контролює виконавчі функції. Ця область мозку надзвичайно страждає від хронічного впливу алкоголю і є чутливою до алкоголь-індукованої втрати нейронів. У спробі розгадати механізм, що лежить в основі синаптичних розладів при алкоголізмі Etheridge зі співавт. [64] порівняли зміни у верхній лобовій звивині з такими в потиличній корі (область мозку, яка не схильна до втрати сірої речовини при алкоголізмі і не зазнає очевидних функціональних змін). Були порівняні синаптосоми від хронічних алкоголіків та контрольної групи людей без алкоголь-залежності. Результати показали зміни у синаптичному протеомі алкоголіків, як у верхній лобовій звивині, так і у потиличній корі, порівняно з контролем. Це дослідження підтвердило зв'язок ряду білків з алкоголізмом (як це передбачали раніше), а також виявило зв'язок з даним захворюванням для нових білків. Несподівано, зміни більшості білків були виявлені в потиличній корі, а не верхній лобовій звивині. Ідентифіковані протеїни беруть участь в везикулярному транспорті, обміні речовин, фолдингу і транспорті, і трансдукції сигналу. Автори вважають, що алкоголь-індуковані зміни білків везикулярного транспорту та цитоскелету можуть бути пов'язані з порушенням синаптичних шляхів передачі та призводити до нейродегенеративних ефектів загальних порушень когнітивної функції [64].

У своєму наступному дослідженні дослідницька група Etheridge [65] використали ті ж методи для аналізу синаптосом з верхньої лобової звивини групи контролю та груп алкоголіків з цирозом та без. В алкоголіків, що страждали на цироз було показано зміни в рівнях експресії білка в порівнянні з обома іншими дослідженими групами. Це, ймовірно, викликано відмінностями в тяжкості захворювання між підгрупами алкоголіків. Така залежна від стану хвороби регуляція експресії білків супроводжувалась значущими відмінностями між посттрансляційно зміненими ізоформами білків, які беруть

участь у базальному енергетичному обміні, рециркуляції синаптичних везикул та шаперонінгу [65].

Важливо відзначити, що результати дослідження протеому в організмі осіб, що зловживають алкоголем, є недостатніми та містять значну кількість артефактів у зв'язку з подвійним зловживанням іншими речовинами (наприклад, кокаїном або тютюном), специфічним дефіцитом харчування, або наявністю дисфункції органів [66]. В останні роки широко обговорюються особливості перебігу хронічних захворювань печінки змішаної етіології (вірусної та алкогольної). Зокрема, відомо, що більше 50% осіб, що зловживають алкоголем, мають вірусні інфекції [67]. В результаті, найбільш достовірні дані з вивчення впливу алкоголю на метаболізм білка були отримані в експериментах на тваринах, де режим введення етанолу може суворо контролюватися. У них, приміром, показано, що, як за хронічного, так і гострого введення, алкоголь здатен викликати зниження синтезу білка у м'язах скелету, а також у шкірі, кістках і тонкому кишківнику. Хронічні дослідження на тваринах також демонструють збільшення екскреції азоту з сечею і втрату білка скелетними м'язами. Причому, стосовно скелетних м'язів, та зниженого синтезу білка не вдається запобігти за допомогою інгібіторів синтази оксиду азоту та вважають, що його зниження відбувається не за рахунок генерації активних форм кисню, а може бути опосередковане дією реактивного метаболіту – ацетальдегіду [66].

Значна кількість експериментів на алкоголь-залежних тваринах стосується саме досліджень білкових спектрів сироватки, печінки та мозку. Зокрема, нещодавній дослідження протеома тканин печінки у 2-мірному агарозному гелі та 3-ступінчастий аналіз протеома сироватки крові щурів, що хронічно споживали алкоголь дозволили диференційно виявити до 46 білкових плям [68]. У печінці найбільш помітною зміною було зниження експресії білка масою 29 кДа, який згодом був ідентифікований як карбоангідраза III (КА III). Понижувальна регуляція експресії даного білка була підтверджена і за допомогою Вестерн-блот аналізу. Вміст мРНК КА III був також знижений [68]. В цих же дослідженнях було показано, що у сироватці крові щурів в різному ступені вираженості експресувалась 41 білок. Серед них привертає увагу бетаїн-гомоцистеїн метилтрансфераза, експресія якої підвищувалась як в сироватці, так і в печінці щурів з хронічним алкоголізмом [68].

У щурів, які хронічно споживали етанол, було відтворено модель запою. Протеомний аналіз дозволив виявити зміни білкового профілю у печінці цих тварин [69]. Було показано, що хронічне споживання етанолу викликало зниження вмісту вуглекислої ангідрази 3 у печінці, яке було більш вираженим після запоїв. Причому однократне введення етанолу не впливало на цей білок, що на думку авторів дослідження може свідчити про його можливу роль в зростанні сприйнятливості печінки до ушкоджуючої дії етилового спирту під час запоїв у хронічних алкоголіків [69]. У 2-мірному агарозному гелі було показано лише незначне зниження цитозольних ізоцитратдегідрогенази та глутамінсинтетази після хронічного запою.

З іншого боку, після хронічного введення етанолу методом вестерн-блоту продемонстроване значне зниження вмісту лише глутамінсинтетази. Рівень мю ізоформи глутатіон-S-трансферази зростав після хронічного споживання етанолу, але був нижчим після введення у режимі запоїв у порівнянні з попередньою групою [69]. Показане значне зменшення рівня основної форми дисульфід ізомераза асоційованого протеїну 3 та зростання його кислої форми у печінці щурів після відтворення стану хронічного запою, але після хронічного або однократ-

ного введення етанолу подібних змін не спостерігали [69]. Істотні зміни білкового профілю за умов хронічного запою супроводжувалися помітним посиленням ураження печінки, про що свідчили підвищення ступеню жирового гепатозу, некрози, збільшення 4-гідроксіноненьальмічених білків, зростання експресії CYP2E1, а також зниження H2AX фосфорилування гістонів [69].

Враховуючи роль вуглекислої ангідрази 3, ізоцитратдегідрогенази та глутамінсинтетази в підтриманні про/антиоксидантного балансу; дисульфід ізомераза асоційованого протеїну 3 для контролю якості білка, апоптозу і репарації ДНК, а також зниження глутамінсинтетази, як чутливого маркера периферичного ураження печінки, автори визначають вищеозначені білки, як молекулярні мішені, яким належить потенційна роль у прогресуванні ураження печінки при запоях [69].

У щурів, що хронічно примусово вживали 30% розчин етанолу, на 11 добу експерименту було відмічене зростання у 40 разів вмісту білків з молекулярною масою 43-45 кДа, що певною мірою може бути спричинено підвищенням у клітинах вмісту колагену (44 кДа) [70], посилення вмісту якого викликає хронічна алкогольна інтоксикація [71]. Даний стимулюючий ефект реалізується за декількома механізмами, один з яких пов'язаний зі здатністю ацетальдегіду безпосередньо активувати ряд транскрипційних факторів, зокрема, AP-1, p35/EBPβ [72]. З іншого боку, утворюючи стабільні аддукти з карбоксил-термінальними пропептидами проколагену, ацетальдегід нівелює їх здатність інгібувати синтез колагену після вивільнення з молекул проколагену [73].

Слід зазначити, що інтенсифікація синтезу колагену спостерігається на більш пізніх термінах споживання алкоголю і може розглядатися як своєрідний маркер перероджень печінки, зокрема, початкових етапів розвитку фіброзів. У печінці щурів з хронічною алкогольною інтоксикацією фіксували збільшення в середньому у 9,5 разів вмісту білків з молекулярною масою 39-41 кДа протягом всього терміну проведення експерименту по відношенню до контрольних значень [70]. Можливо, що зміни у цьому молекулярному діапазоні мас, пов'язані з протеогліканом – люміканом, який має подібну молекулярну масу [74].

Було показано зростання у 8,75 разів вмісту фракції білків з молекулярною масою 48-50 кДа у гепатоцитах щурів, які хронічно споживали 30% розчин етанолу, на 21 добу у порівнянні з контролем [70]. Беручи до уваги, що за хронічної алкогольної інтоксикації відбуваються зміни у функціонуванні не лише тубулінових мікротрубочок, а й інших компонентів цитоскелету, зростання вмісту білків з даною молекулярною масою частково може бути результатом порушення організації кератинових проміжних філаментів, яке спостерігається при хронічних захворюваннях печінки різної етіології, в тому числі і спричинених тривалим споживанням алкоголю [75].

За умов експериментальної хронічної алкогольної інтоксикації можуть відбуватись зміни протеому не лише печінки, а і мозку піддослідних тварин. Протеомними методами було проаналізовано кору головного мозку та середній мозок мишей лінії 57BL/6J [76], яких піддавали хронічній переривчастій експозиції етанолу на моделі двох-пляшкової парадигми вибору, яка є однією з найкращих доступних моделей алкогольної залежності у тварин [77]. До дослідження були залучені миші, що піддавалися експозиції повітря, насиченого парами етанолу (алкоголь-залежні) та миші, що піддавалися впливу чистого повітря (алкоголь-незалежні). Обидві групи, крім того, мали вільний доступ до алкоголю. Також була включена третя група мишей, які не були знайомі з алкоголем (інтактні). Були виявлені значні зміни експресії

білків у мозку мишей, що вдихали етанол, порівняно з двома іншими групами. Для значної кількості ізоформ білків було виявлено регіон-специфічну диференційну регуляцію. Показано участь специфічних білків, таких як дінамін-1 і його ізоформи, які в основному активувались у мишей з алкогольною залежністю. Зміни в рівнях білків, виявлених в даному дослідженні на думку авторів можуть грати ключову роль в ескаляції споживання етанолу пов'язаній із алкогольною залежністю [76].

Нещодавно І. Степанець виявлено зниження вмісту білкових фракцій із молекулярною масою 46-48 кДа (у 2,3 рази), 34-35 кДа (у 2,1 рази), 27-30 кДа (у 4,7 рази) та 16-18 кДа (у 1,5 рази) у гомогенатах мозку щурів на 21 добу експерименту [70]. Процитовані результати не суперечать даним інших дослідників – зокрема, експерименти з використанням 3Н-лейцину виявили зниження його включення в пул нейрональних білків як за хронічної дії етанолу, так і під час розвитку абстинентного синдрому, що вказує на пригнічення синтетичної активності клітин мозку за даних умов [78].

Witzmann зі співавт. [79] проаналізували відмінності експресії білка в двох областях мозку – мигдалині та прилеглому ядрі інбредних інтактних, алкоголь-залежних та алкоголь-незалежних щурів. Рівень диференційної експресії білків в обох досліджених регіонах мозку, як правило, був нижче в алкоголь-залежних щурів у порівнянні з алкоголь-незалежними тваринами. Значні відмінності були виявлені для клітинного ретиноевої кислоти-зв'язуючого білка 1 і кальмодулін-залежної протеїнази (обидва беруть участь у сигнальних механізмах клітин). Додаткові зміни були визначені в прилеглому ядрі для білків з наступними функціями: обмін речовин, міжклітинний та внутрішньоклітинний білковий транспорт, молекулярні шаперони, сигнальні механізми клітин, синаптична функція, стримування окислювального стресу, ріст / диференціація [79].

Було досліджено ефекти багаторазового системного введення помірних доз (1 г/кг) етанолу на рівень білків схильних та несхильних до алкоголю інбредних щурів, а також не інбредних щурів лінії Вістар [80]. Введення етанолу щурам не схильним до алкоголю призводило до модифікації паттернів експресії більшої кількості білків, ніж у щурів схильних до алкоголю та не інбредних тварин. Більшість змін відбулася в кальцій-кальмодулін-залежній сигнальній системі, G-протеїн сигнальній системі, синаптичних структурах, а також гістонах. В цілому, це дослідження показало унікальну відповідь оболонки прилеглому ядрю на введення етанолу у не схильних до алкоголю щурів порівняно зі схильними до алкоголю. Такий феномен може відображати зміни у функціонуванні нейронів в цій області мозку, які можуть відповідати за пов'язану зі споживанням алкоголю поведінку та / або підвищену чутливість до алкоголю, що проявляється не схильних до етанолу щурів.

І. Степанець зі співавт. показали, що у всіх досліджуваних пробах сироватки крові, як контрольних щурів, так і за умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації, були присутні білкові фракції з відносними молекулярними масами від 7 до 208 кДа [81]. Зокрема, дослідники спостерігали зростання рівня фракцій з молекулярною масою 180 кДа на 7, 14 і 28 добу експерименту на 20%, 17%, 22%, відповідно. Можливо, що зазначена фракція відповідає α_2 -макроглобуліну, оскільки відомо, що α_2 -макроглобулін складається з 4-х однакових субодиниць з молекулярною масою 180 кДа та відноситься до білків гострої фази, а його концентрація підвищується за умов патологічного стану (при запальних процесах), який розвивається і при введенні етанолу [82].

В тих же експериментах було встановлено зниження вмісту білкової фракції найбільш представленого в сироватці крові білка – альбуміну (67 кДа) на 12% на 7 добу введення етанолу в порівнянні з контрольними значеннями. На 14 добу спостерігалось максимальне зниження (на 21%) [81]. Це може свідчити про пригнічення білок-синтетичної функції печінки внаслідок алкоглізації, оскільки основним місцем синтезу альбумінів є саме гепатоцити [83].

Крім того, у роботі І. Степанець зі співавт. показано підвищення білкової фракції 9 кДа на 25 % на 7 добу введення етанолу, тоді як на 14, 28 добу експерименту відбулося зниження на 12% та 27%, відповідно [81]. Автори вважають, що ці результати можуть віддзеркалювати зміни вмісту гаптоглобіну [81], молекула якого складається з двох ланцюгів по 40 кДа і двох ланцюгів по 16 чи 9 кДа, рівень яких значно зростає за умов різних патологічних станів (запалення, тканинне ушкодження, пухлинний процес та інші) [84, 85].

За умов хронічної алкогольної інтоксикації в крові щурів показане зростання рівня компонентів γ -глобулінової фракції з молекулярною масою 280 кДа на 50%, 63%, 56 % на 7, 14, 28 добу експерименту відповідно [70]. До даної фракції відносяться імуноглобуліни А (160-380 кДа), G (150-170 кДа), М (970 кДа), що володіють захисними властивостями, забезпечуючи гуморальний захист організму. Імуноглобуліни (Ig) являють собою глікопротеїни з молекулярною масою від 150 до 1000 кДа. Молекули імуноглобулінів складаються з 4 ланцюгів: 2 однакових важких ланцюгів (50 – 70 кДа) і 2 легких ланцюгів (по 23 кДа) [86]. Зростання рівня імуноглобулінів за даних умов може свідчити про активацію імунної системи, що зумовлює розвиток запального процесу [84].

Сучасні протеомні методики надали можливість відкриття нових біомаркерів алкогольної залежності. У 2004 році, Nomura та ін. повідомив про перше застосування мас-спектрометричного методу SELDI-TOF-MS (Surface Enhanced Laser Desorption Ionization Time of Flight Mass Spectrometry) в галузі пошуку біомаркерів алкоголізму, визначивши, що за хронічного вживання алкоголю знижується вміст фрагментів фібриногену αE (5,9 кДа пептид) і Apo AII (7,8 кДа), значно зростаючи в період алкогольної абстиненції [87].

На відміну від цього Freeman зі співавт. мас-спектрометричним методом виявили зростання рівня Apo AII в сироватці крові мавп, що добровільно споживали етанол [88]. Пізніше, Nomura з колегами використали пік 5,9 кДа, в поєднанні з ГТТ і додатковим білком масою 28 кДа для виявлення звичних п'яниць з чутливістю 96,8% і специфічністю 60,9% [89]. Та ж група дослідників також використала MALDI-TOF / TOF (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization- Time-of-flight / Time-of-flight) для виявлення підвищуючої регуляції фібринопептиду А (незміненого та фосфорильованого) і понижуючої регуляції фібриногену αC викликаних хронічним алкоголізмом [90]. Нещодавно Nomura з використанням традиційних протеомних методів – SDS-PAGE (dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis) та ELISA (enzyme-linked immuno sorbent assay) запропонував в якості біомаркерів надмірного вживання алкоголю фактор пігментного епітелію. Було показано, що фактор пігментного епітелію збільшується в осіб питущих помірно і тяжко питущих в порівнянні з особами, що не вживали алкоголь [91]. Методами рідинної хроматографії та мас-спектрометрії як потенційні біомаркери зловживання алкоголем досліджені та визначені інші білки, такі як гелозолін, селенопротеїни Р, серотрансферин, тетрапектин і гемопексин [92].

Нещодавно Freeman і Vrana дослідили можливість використання панелі білків, а не одного білка для оцінки схильності індивіду до алкоголю. Плазмова панель, яка налічує 17 білків була виявлена за допомогою Lumindex аналізу 90 відомих плазмових цитокінів, факторів росту та інших білків. Вона дозволила правильно виявити алкогольну залежність зі 100% чутливістю і диференціювати будь-який рівень абстиненції з 88% точністю у не людоподібних приматів [93]. У мавп, 2D-DIGE (two-dimensional difference in gel electrophoresis) був використаний для кількісної оцінки білків плазми в зразках, відібраних перед впливом етанолу і через 3 місяці надмірного добровільного вживання етанолу. Було показано зміни рівнів амілоїдного A4 сироватки крові, ретинол-зв'язуючого білка, інтер- α інгібітора H4, Apo J (кластерин) і фібронектину. Ці зміни були підтвержені імуноблотингом. Ці білки-мішені у людей з надмірним споживанням алкоголю змінювались наступним чином: збільшення рівнів сироваткового амілоїду A4 і Apo J та зниження рівня фібронектину в порівнянні з контролем [94].

Підсумовуючи проведений аналіз наукової літератури можна засвідчити недостатню кількість досліджень, які стосуються зміни протеому на різних етапах розвитку алкогольної інтоксикації. Оскільки зміни експресії білків можуть свідчити про метаболічні порушення в організмі, їх детальне вивчення під час формування розвитку алкогольної залежності дозволить не лише розширити наші уявлення про механізми даного патогенезу, а й розробити нові підходи до діагностики даної патології, зокрема на ранніх етапах. Важливим завданням є виявлення біомаркерів, які б дозволили вимірювати рівень споживання алкоголю шляхом виявлення пошкодження тканин або інших фізіологічних реакцій на пияцтво протягом довгого часу. Оскільки, приміром печінкові проби є доступним аналізом, але вони не можуть виявити проблеми зловживання алкоголем на пізніх стадіях захворювання. Це ускладнюється ще й тим, що пошкодження печінки присутнє не у всіх алкоголіків. Наприклад, є повідомлення стосовно того, що дві третини осіб з алкоголізмом мали нормальну функцію печінки на початку лікування [95]. Розробка надійного молекулярного аналізу крові стосовно виявлення алкогольної залежності і тяжких запойів стане важливою віхою в діагностиці і лікуванні даного захворювання.

Стратегії пошуку біомаркерів алкоголізму повинні включати ідентифікацію білків, кількість яких відрізняється у алкоголіків і не-алкоголіків. Вони мають легко вимірюватись з метою оцінки того, чи людина нещодавно епізодично вжила алкогольний напій, або є алкоголіком. Висока пропусканна здатність таких технологій, такі як протеоміка та геноміка значно збільшують ймовірність виявлення панелі найбільш чутливих і специфічних біомаркерів. Перспективними в цьому плані можуть бути дослідження з участю нелюдоподібних приматів, оскільки для них не існує деяких обмежень, пов'язаних з людськими суб'єктами, наприклад такими як, суперечлива самооцінка рівня споживання алкоголю, варіації в дієти та інші індивідуальні відмінності між суб'єктами. По мірі того, як вченими будуть відкриті нові біомаркери споживання алкоголю, які відображатимуть або рівень споживання алкоголю, або алкоголь індуковане пошкодження органів, лікарі будуть забезпечені інструментами для рутинного тестування зловживання алкоголем та отримають нові можливості діагностики та лікування даного захворювання.

Розшифровка індивідуального протеому, ймовірно, буде частиною розвитку персоналізованої медицини майбутнього [96]. Протягом наступних десятиліть, коли діагностичні інструменти стануть більш інтелектуальни-

ми, а підходи до лікування більш профілактичними, нові економічно ефективні та комплексні технології дозволять індивідуумам мати доступ до відповідних частин послідовності їх геномів і протеомів. Регламентні процедури для оцінки збереження здоров'я, діагностування стану хвороби і ризиків майбутніх хвороб будуть доступні для кожної людини і, швидше за все, включатимуть багато параметричну інформативну молекулярну діагностику в через аналіз крові [97-99]. Покращена протеоміка, разом з новими технологіями, в кінцевому рахунку, сприятиме розробці профілактичних препаратів для людей з генетичною або психосоціальною схильністю до алкоголізму і стане проривом в подоланні цієї залежності.

Список використаних джерел

- Lieber C.S. Hepatic, Metabolic, and Nutritional Disorders of Alcoholism: From Pathogenesis to Therapy / Lieber C.S. – Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. – 2000. – V.37, 6. – P.551–584.
- Kalapatapu R.K. Novel objective biomarkers of alcohol use: potential diagnostic and treatment management tools in dual diagnosis care / Kalapatapu R.K., Chambers R. – 2009. – Journal of Dual Diagnosis. – 5, №1. – P.57–82.
- Freeman W.M. Future prospects for biomarkers of alcohol consumption and alcohol-induced disorders / Freeman W.M., Vrana K.E. – Alcoholism: Clinical Experimental Research – 2010. – V.34, №6. – P.946–954.
- Bearer C.F. Advancing alcohol biomarkers research / Bearer C.F., Bailey S.M., Hoek J.B. – Alcoholism: Clinical Experimental Research. – 2010. – V.34, №6. – P.941–945.
- Biomarkers Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework / Clinical Pharmacology Therapeutics. – 2001. – V.69, №3. – P.89–95.
- Recommendations for biomarker identification and qualification in clinical proteomics / [Mischak H., Allmaier G., Apweiler R. et al.]. – Science Translation Medicine. – 2010. – V.2, №46. – P.46ps42.
- Goodsaid F. Grand rounds in proteomics at the FDA white oak, silver spring, MD, USA, April 3, 2007 / Goodsaid F., Bandow J.E., Mischak H. – Proteomics Clinical Applications – 2007. – V.1, №12. – P.1526–1531.
- Litten R.Z. Self-report and biochemical measures of alcohol consumption / Litten R.Z., Fertig J. – Addiction. – 2003. – V.98 (Suppl. 2). – P.iii–iv.
- Litten R.Z. Alcohol biomarkers in applied settings: recent advances and future research opportunities // Litten R.Z., Bradley A.M., Moss H.B. – Alcoholism: Clinical and Experimental Research. – 2010. – V.34, №6. – P.955–967.
- Determination of maternal-fetal biomarkers of prenatal exposure to ethanol: a review / [Joya X., Friguls B., Ortigosa S. et al.]. – Journal Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 2012. – V. 69. – P.209–222.
- Gorini G. Molecular targets of alcohol action: Translational research for pharmacotherapy development and screening / Gorini G., Bell R.L., Mayfield R.D. – Progress in Molecular Biology and Translational Science. – 2011. – V.98. – P.293–347.
- Dodd P.R. Cell death mediated by amino acid transmitter receptors in human alcoholic brain damage: conflicts in the evidence / Dodd P.R., Lewohl J.M. – Annual New York Academy Science. – 1998. – V.844. – P.50–58.
- Discordant protein and mRNA expression in lung adenocarcinomas / [Chen G., Gharib T.G., Huang C.-C. et al.]. – Molecular Cell Proteomics. – 2002. – V.1. – P.304–313.
- Comparing protein abundance and mRNA expression levels on a genomic scale / [Greenbaum D., Colangelo C., Williams K., Gerstein M.]. – Genome Biology. – 2003. – V.4. – P.117.
- Correlation between protein and mRNA abundance in yeast / [Gygi S.P., Rochon Y., Franza B.R., Aebersold R.]. – Molecular Cell Biology. – 1999. – V.19. – P.1720–1730.
- Concordant regulation of translation and mRNA abundance for hundreds of targets of a human microRNA / [Hendrickson D.G., Hogan D.J., McCullough H.L. et al.]. – PLoS Biology. – 2009. – V.7 – P.1000238.
- Mammalian microRNAs predominantly act to decrease target mRNA levels / [Guo H., Ingolia N.T., Weissman J.S., Bartel D.P.]. – Nature. – 2010. – V.466. – P.835–840.
- Global quantification of mammalian gene expression control / [Schwanhauser B., Busse D., Li N. et al.]. – Nature. – 2011. – V.473. – P.337–342.
- Cederbaum A.I. Alcohol Metabolism / Cederbaum A.I. – Clinics in Liver Disease. – 2012. – 16, 4. – P. 667–685.
- Mak K.M., Sehgal P., Harris C.K. Type VI Collagen: Its Biology and Value as a Biomarker of Hepatic Fibrosis. / Mak K.M., Sehgal P., Harris C.K. – Austin Biomarkers Diagnosis. – 2014. – V.1, 2. – P.9.
- Laurent D. Alcoholic Cardiomyopathy: Multigenic Changes Underlie Cardiovascular Dysfunction / Laurent D., Edwards J.G. – Journal Cardiology Clinical Research. – 2014. – V.2, № 1. – P.1022.
- Alcohol and bone: review of dose effects and mechanisms / [Maurel D.B., Boisseau N., Benhamou C.L., Jaffre C.]. – Osteoporosis international. – 2012. – V. 23, №1. – P.1-16.

23. Shepard B.D. Alcohol consumption impairs hepatic protein trafficking: mechanisms and consequences / Shepard B.D., Fernandez D.J., Tuma P.L. – *Genes Nutrition*. – 2010. – № 5. – P. 129–140.
24. Alcoholic skeletal muscle myopathy: definitions, features, contribution of neuropathy, impact and diagnosis / [Preedy V. R., Adachi J., Ueno Y. et al.]. – *European Journal of Neurology*. – 2001. – V.8, №6. – P. 677–687.
25. Нужный В.П. Фитокомпозиция "Депромил". Исследование влияния на элиминацию алкоголя и появления алкогольной интоксикации у больных алкоголизмом / Нужный В.П. – *Наркология*. – 2008. – № 2. – С. 47–55.
26. Bilban M. Blood biomarkers of alcohol abuse / Bilban M., Vrhovac S., Karlovsek M.Z. – *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*. – 2003. – V. 54, № 4. – P. 253–231.
27. Biochemical markers of alcoholism / [Hannuksela M.L., Liisanantti M.K., Nissinen A.E., Savolainen M.J.]. – *Clinical Chemistry Laboratory Medicine*. – 2007. – V.45, № 8. – P.953–961.
28. Comparative evaluation of capillary zone electrophoresis and HPLC in the determination of carbohydrate-deficient transferrin / [Daves M., Cemin R., Floreani M. et al.]. – *Clinical Chemistry Laboratory Medicine*. – 2011. – V. 49, № 10. – P.1677–1680.
29. Oberrauch W. HPLC and mass spectrometric characterization of a candidate reference material for the alcohol biomarker carbohydrate-deficient transferrin (CDT) / Oberrauch W., Bergman A.C., Helander A. – *Clinical Chemistry Acta*. – 2008. – V. 395, № 1–2. – P.142–145.
30. Automated measurement of carbohydrate-deficient transferrin using the Bio-Rad %CDT by the HPLC test on a variant HPLC system: evaluation and comparison with other routine procedures / [Schellenberg F., Mennetrey L., Girre C. et al.]. – *Alcoholic and Alcoholism*. – 2008. – V. 43, № 5. – P.569–576.
31. Tavakoli H.R. Review of current clinical biomarkers for the detection of alcohol dependence / Tavakoli H.R., Hull M., Michael Okasinski L. – *Innovations Clinical Neuroscience*. – 2011. – V. 8, №3. – P.26–33.
32. Reif A. Carbohydrate-deficient transferrin parallels disease severity in anorexia nervosa / Reif A., Fallgatter A.J., Schmidtke A. – *Psychiatry Research*. – 2005. – V.137. – №1–2. – P.143–146.
33. Changes in transferrin glycosylation during pregnancy may lead to false-positive carbohydrate-deficient transferrin (CDT) results in testing for risky alcohol consumption / [Kenan N., Larsson A., Axelsson O., Helander A.]. – *Clinical Chemistry Acta*. – 2011. – V.412, №1–2. – P.129–133.
34. Fleming M.F. A review of genetic, biological, pharmacological, and clinical factors that affect carbohydrate-deficient transferrin levels / Fleming M.F., Anton R.F., Spies C.D. – *Alcohol Clinical Experimental Research*. – 2004. – V.28, №9. – P.1347–1355.
35. Analysis of carbohydrate deficient transferrin serum levels during abstinence / [Ridinger M., Kehl P., Gibe E., et al.]. – *Experimental Molecular Pathology*. – 2012. – V.92, №1. – P.50–53.
36. Anton R.F. Editorial commentary: alcohol biomarker papers / Anton R.F. – *Alcohol Clinical Experimental Research*. – 2010. – V.34, №6. – P.939–940.
37. Torrente M.P. Protein biomarkers of alcohol abuse / Torrente M.P., Freeman W.M., Vrana K.E. – *Expert Review Proteomics*. – 2012. – V.9, № 4. – P. 425–436.
38. Traditional markers of excessive alcohol use / [Conigrave K.M., Davies P., Haber P., Whitfield J.B.]. – *Addiction*. – 2003. – V.98 (Suppl. 2). – P.31–43.
39. Glycoconjugates in the detection of alcohol abuse / [Waszkiewicz N., Szajda S.D., Kepka A. et al.]. – *Biochemical Society Transactions*. – 2011. – V.39, №1. – P.365–369.
40. The effects of moderate drinking and abstinence on serum and urinary beta-hexosaminidase levels / [Karkkainen P., Jokelainen K., Roine R. et al.]. – *Drug and Alcohol Dependence Journal*. – 1990. – V.25, №1. – P.35–38.
41. Javors M.A. Current status of carbohydrate deficient transferrin, total serum sialic acid, sialic acid index of apolipoprotein J and serum beta-hexosaminidase as markers for alcohol consumption / Javors M.A., Johnson B.A. – *Addiction*. – 2003. – V.8 (Suppl. 2). – P.45–50.
42. Karkkainen P. Serum and urinary beta-hexosaminidase as markers of heavy drinking / Karkkainen P. – *Alcohol and Alcoholism*. – 1990. – V.25, №4. – P.365–369.
43. Modification of proteins and other biological molecules by acetaldehyde: adduct structure and functional significance / [Nicholls R., de Jersey J., Worrall S., Wilce P.]. – *International Journal Biochemistry*. – 1992. – V.24, №12. – P.1899–1906.
44. De Benedetto G.E. A new CE-ESI-MS method for the detection of stable hemoglobin acetaldehyde adducts, potential biomarkers of alcohol abuse / De Benedetto G.E., Faniigiulo M. – *Electrophoresis*. – 2009. – V.30, №10. – P.1798–1807.
45. IgAs against acetaldehyde-modified red cell protein as a marker of ethanol consumption in male alcoholic subjects, moderate drinkers, and abstainers / [Hietala J., Koivisto H., Latvala J. et al.]. – *Alcohol Clinical Experimental Research*. – 2006. – V.30, №10. – P.1693–1698.
46. Ghosh P. Plasma sialic acid index of apolipoprotein J (SIJ): a new alcohol intake marker / Ghosh P., Hale E.A., Lakshman M.R. – *Alcohol*. – 2001. – V.25, №3. – P.173–179.
47. Achur R.N. Circulating cytokines as biomarkers of alcohol abuse and alcoholism / Achur R.N., Freeman W.M., Vrana K.E. – *Journal Neuro-immune Pharmacology*. – 2010. – V.5, №1. – P. 83–91.
48. Serum TNF-alpha levels in relation to alcohol consumption and common TNF gene polymorphisms / [Gonzalez-Quintela A., Campos J., Loidi L. et al.]. – *Alcohol*. – 2008. – V.42, №6. – P.513–518.
49. Production of inflammatory cytokines by peripheral blood monocytes in chronic alcoholism: relationship with ethanol intake and liver disease / [Laso F.J., Vaquero J.M., Almeida J. et al.]. – *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*. – 2007. – V.72, №5. – P. 408–415.
50. AUDIT-C as a brief screen for alcohol misuse in primary care / [Bradley K.A., DeBenedetti A.F., Volk R.J. et al.]. – *Alcoholism: Clinical Experimental Research*. – 2007. – V.31, №7. – P.1208–1217.
51. Соловьева Н.В. Изменения белкового состава сыворотки крови у больных с острым алкогольным психозом / Соловьева Н.В., Шидакова Н.А., Соловьев А.Г. – *Современные проблемы науки и образования. Электронный ресурс. Режим доступа: <http://www.science-education.ru/109-r9253>*
52. Gstaiger M. Applying mass spectrometry-based proteomics to genetics, genomics and network biology / Gstaiger M., Aebersold R. – *Naturals Review Genetics*. – 2009. – V.10. – P.617–627.
53. Proteomics and liver fibrosis: identifying markers of fibrogenesis / [Mas R.V., Fisher R.A., Archer K.J., Maluf D.G.]. – *Expert Review of proteomics*. – 2009. – V.6. – P.421–431.
54. Clinical proteomics for liver disease: a promising approach for discovery of novel biomarkers / [Uto H., Kanumra S., Takami Y., Tsubouchi H.]. – *Proteome Science*. – 2010. – V.8. – P.70.
55. Marshall T. Effects of alcohol abuse on human serum proteins revealed by two-dimensional electrophoresis / Marshall T., Vesterberg O., Williams K. – *Electrophoresis*. – 1984. – №5. – P.122–128.
56. Two-dimensional protein electrophoresis and multiple hypothesis testing to detect potential serum protein biomarkers in children with fetal alcohol syndrome / [Robinson M.K., Myrick J.E., Henderson L.O. et al.]. – *Electrophoresis*. – 1995. – V.16, № 7. – P.1176–1183.
57. The application of proteomics to the human alcoholic brain / [Lewohl J.M., Dyk D.D., Van Craft G.E. et al.]. – *Annals research New York Academy Science*. – 2004. – V.1025. – P.14–26.
58. Differential protein expression in the prefrontal white matter of human alcoholics: a proteomics study / [Alexander-Kaufman K., James G., Sheedy D. et al.]. – *Molecular Psychiatry Journal*. – 2006. – V.11. – P.56–65.
59. A proteome analysis of the dorsolateral prefrontal cortex in human alcoholic patients / [Alexander-Kaufman K., Cordwell S., Harper C., Matsumoto I.]. – *Proteomics Clinical Applications*. – 2007. – № 1. – P.62–72.
60. Cerebellar vermis proteome of chronic alcoholic individuals / [Alexander-Kaufman K., Harper C., Wilce P., Matsumoto I.]. – *Alcoholism: Clinical Experimental Research*. – 2007. – V.31. – P.1286–1296.
61. Differential protein expression profiles in the hippocampus of human alcoholics / [Matsuda-Matsumoto H., Iwazaki T., Kashem M.A. et al.]. – *Neurochemistry International Journal*. – 2007. – V.51. – P.370–376.
62. Differential protein expression in the corpus callosum (splenium) of human alcoholics: a proteomics study / [Kashem M.A., James G., Harper C. et al.]. – *Neurochemistry International Journal*. – 2007. – V.50. – P.450–459.
63. Differential protein expression in the corpus callosum (body) of human alcoholic brain / [Kashem M.A., Etages H.D., Kopitar-Jerala N. et al.]. – *Journal Neurochemistry*. – 2009. – V.110. – P.486–495.
64. Synaptic proteome changes in the superior frontal gyrus and occipital cortex of the alcoholic brain / [Etheridge N., Lewohl J.M., Mayfield R.D. et al.]. – *Proteomics Clinical Applications*. – 2009. – №3. – P.730–742.
65. Identifying changes in the synaptic proteome of cirrhotic alcoholic superior frontal gyrus / [Etheridge N., Mayfield R.D., Harris R.A., Dodd P.R.]. – *Current Neuropharmacology*. – 2011. – №9. – P.122–128.
66. Preedy V.R. Protein metabolism in alcoholism: effects on specific tissues and the whole body / Preedy V.R., Reilly E.R., Patel V.B. – *Nutrition*. – 1999. – V.15, №7-6. – P.604-608.
67. Танащук Е.Л. Особенности смешанного варианта (вирусного и алкогольного поражения печени) / Танащук Е.Л. – *Гепатологический форум: приложения к журн. Клиническая фармакология и терапия*. – 2005. – № 4. – С. 24–27.
68. Combined proteomic analysis of liver tissue and serum in chronically alcohol-fed rats / [Yamada M., Satoh M., Seimiya M. et al.]. – *Alcoholism Clinical Experimental Research*. – 2013 – Suppl 1. – P. E79-87.
69. Proteomic analysis of liver after ethanol binge in chronically ethanol treated rats / [Aroor A.R., Roy L.J., Restrepo R.J. et al.]. – *Proteome Science*. – 2012. – № 10. – P.29.
70. Степанець І.О. Потенційні білкові маркери розвитку хронічної алкогольної інтоксикації: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук: спец. 03.00.04 "Біохімія" / І.О. Степанець. – Київ, 2014. – 20 с.
71. Siegmund S.V. Molecular mechanisms of alcohol-induced hepatic fibrosis / Siegmund S.V., Dooley S., Brenner D.A.// – *Digestive Diseases*. – 2005. – № 23. – P. 264–274.;
72. Thompson K.J. Targeting collagen expression in alcoholic liver disease / Thompson K.J., McKillop I.H., Schrum L.W. – *World Journal Gastroenterology*. – 2011. – V. 17, № 20. – P. 2473–2481.
73. Intracellular signaling pathways involved in acetaldehyde-induced collagen and fibronectin gene expression in human hepatic stellate cells / [Svegliati-Baroni G., Ridolfi F., Sario D.A. et al.]. – *Hepatology*. – 2001. – V. 33, № 5. – P. 1130-1140.
74. Lumican, an extracellular matrix proteoglycan, is a novel requisite for hepatic fibrosis / [Krishnan A., Li X., Kao W.Y. et al.]. – *Laboratory Investigation*. – 2012. – V. 92, № 12. – P. 1712–1725.
75. Shepard B.D. Alcohol-induced alterations of the hepatocyte cytoskeleton / Shepard B.D., Tuma P.L. – *World Journal Gastroenterology*. – 2010. – V. 16, № 11. – P. 1358–1365.
76. Gorini G. Neurobiological signatures of alcohol dependence revealed by protein profiling / Gorini G., Roberts A.J., Mayfield R.D. – *PLoS ONE*. – 2013. – № 8. – 82656.

77. Lopez M.F. Effect of pattern and number of chronic ethanol exposures on subsequent voluntary ethanol intake in C57BL/6J mice / Lopez M.F., Becker H.C. – *Psychopharmacology*. – 2005. – V. 181. – P. 688–696.
78. Kazakova P.B. Changes in protein metabolism in brain neurons during the withdrawal syndrome in chronically alcoholized rats (histoautoradiographic and interferometric research) / Kazakova P.B., Khokhrina N.T., Rakhmanova V.I. – *The Physiology of polyamines*. – 1990. – V. 109, № 3. – P.244–246.
79. Innate differences in protein expression in the nucleus accumbens and hippocampus of inbred alcohol-preferring and -nonpreferring rats / [Witzmann F.A., Li J., Strother W.N. et al.]. – *Proteomics*. – 2003. – № 3. – P.1335–1344.
80. Differential effects of ethanol in the nucleus accumbens shell of alcohol-preferring (P), alcohol-non-preferring (NP) and Wistar rats: a proteomics study / [McBride W.J., Schultz J.A., Kimpel M.W. et al.]. – *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. – 2009. – V. 92. – P.304–313.
81. Степанець І.О. Білковий склад сироватки крові щурів за умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації / Степанець І.О., Моргаєнко О.О., Остапченко Л.І. – *Вісник Львівського Університету. Серія біологічна*. – 2013. – № 61. – С. 30–36.
82. Vandenvan F. Human $\alpha 2$ -macroglobulin: structure and function / Vandenvan F. – *Trends Biochemical Science*. – 1982. – V.7, № 5. – P. 185-187.
83. Tuma D.J. Effects of Ethanol on Protein Trafficking in the Liver / Tuma D.J., Sorrell M.F. – *Seminars in liver disease* – 1988. – V. 8, № 1. – P. 69–80.
84. Ritchie R. Wellness assessment: Targeted testing for specific problems which are not the measurement of health / Ritchie R. – *Serum Proteins in Clinical Medicine*. – 1999. – Vol. II, Clinical Section. – Foundation for Blood Research. Publishers: Scarborough. – P. 120.00–1–120.00–9.
85. Haptoglobin heavy and light chains / [Valette I., Waks M., Wejman J.C. et al.]. – *Journal Biological chemistry*. – 1981. – V. 256. – P. 672–679.
86. Schroeder H.W. Structure and function of immunoglobulins / Schroeder H.W., Cavacini L. – *Journal Allergy Clinical Immunology*. – 2010. – V. 125, № 2. – P.41–52.
87. Identification of novel and downregulated biomarkers for alcoholism by surface enhanced laser desorption/ionization-mass spectrometry / [Nomura F., Tomonaga T., Sogawa K. et al.]. – *Proteomics*. – 2004. – V.4, №4. – P.1187–1194.
88. Apo-AII is an elevated biomarker of chronic non-human primate ethanol self-administration / [Freeman W.M., Gooch R.S., Lull M.E. et al.]. – *Alcohol and Alcoholism*. – 2006. – V.41. – P.300–305.
89. Diagnostic values of surface-enhanced laser desorption/ionization technology for screening of habitual drinkers / [Sogawa K., Itoga S., Tomonaga T., Nomura F.]. – *Alcoholism: Clinical Experimental Research*. – 2007. – V.31(Suppl. 1). – P.S22–S26.
90. A search for novel markers of alcohol abuse using magnetic beads and MALDI-TOF/TOF mass spectrometry / [Sogawa K., Satoh M., Kodera Y. et al.]. – *Proteomics Clinical Applications*. – 2009. – V.3. – P.821–828.
91. Increased serum levels of pigment epithelium-derived factor by excessive alcohol consumption-detection and identification by a three-step serum proteome analysis / [Sogawa K., Kodera Y., Satoh M. et al.]. – *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 2011. – V.35. – P.211–217.
92. A proteomic workflow for discovery of serum carrier protein-bound biomarker candidates of alcohol abuse using LC-MS/MS / [Lai X., Liang-punsakul S., Crabb D.W. et al.]. – *Electrophoresis*. – 2009. – V.30. – P.2207–2214.
93. Classification of alcohol abuse by plasma protein biomarkers / [Freeman W.M., Salzberg A.C., Gonzales S.W. et al.]. – *Biological Psychiatry*. – 2010. – V.68. – P. 219–222.
94. Plasma proteomic alterations in non-human primates and humans after chronic alcohol self-administration / [Freeman W.M., Vanguilder H.D., Guidone E. et al.]. – *International Journal Neuropsychopharmacol*. – 2011. – P. 899–911.
95. Sobell L.C. Utility of liver function tests for screening 'alcohol abusers' who are not severely dependent on alcohol / Sobell L.C., Agrawal S., Sobell M.B. – *Substance Use Misuse* – 1999. – V.34. – P.1723–1732.
96. Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes / [Chen R., Mias G.I., Li-Pook-Than J. et al.]. – 2012. – *Cell*. – V.148. – P.1293–1307.
97. Bailey R.C. New multiparameter bioanalytical technologies for applications in personalized medicine, drug discovery, and fundamental biology / Bailey R.C. – *Bioanalysis*. – 2009. – P.1043–1047.
98. Systems biology and new technologies enable predictive and preventative medicine / [Hood L., Heath J.R., Phelps M.E., Lin B.]. – *Science*. – 2004. – V.306. – P.640–643.
99. Mayfield R.D. Gene expression profiling in blood: new diagnostics in alcoholism and addiction? / Mayfield R.D., Harris R.A. – *Neuropsychopharmacology*. – 2009. – V.34. – P.250–251.

Надійшла до редколегії 30.11.15

О. Харченко, канд. биол. наук, А. Савчук, д-р биол. наук, Л. Остапченко, проф.
Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Киев, Украина

АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ БЕЛКОВОГО ПРОФИЛЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ДАННОГО ПАТОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА

В обзоре проанализированы существующие на сегодня биомаркеры, которые позволяют выявить хроническое злоупотребление алкоголем, а именно: углевод-дефицитный трансферрин, активности ГГТ, АлАТ, АсАТ, β -ГКА; индекс сиаловая кислота – Апо J, уровень циркулирующих цитокинов (TNF- α , IL-1 и IL-6), α -1 и α -2-глобулинов, сыровоточного амилоида A4, фибронектина и др. На сегодня результаты исследования протеома в организме лиц, злоупотребляющих алкоголем, содержат значительное количество артефактов в связи с двойным злоупотреблением другими веществами (например, кокаином, табаком), специфическим дефицитом питания, наличием дисфункции органов. Подытоживая проведенный анализ научной литературы можно говорить о недостаточном количестве исследований, касающихся изменений протеома на разных этапах развития алкогольной интоксикации. Важной задачей является выявление биомаркеров, позволяющих измерять уровень потребления алкоголя путем выявления повреждения тканей или других физиологических реакций на уровень злоупотребления алкоголем в течение длительного времени. Стратегии поиска биомаркеров алкоголизма должны включать идентификацию белков, количество которых отличается у алкоголиков и не-алкоголиков. Расшировка индивидуального протеома, вероятно, будет частью развития персонализированной медицины будущего.

Ключевые слова: алкогольная интоксикация, протеом.

O. Kharchenko, PhD, O. Savchuk, D. Sc, L. Ostapchenko, Prof.
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

ANALYZ PROTEIN PROFILE CHANGES IN CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION TO DIAGNOSE THE DEVELOPMENT OF THIS PATHOLOGICAL CONDITIONS

In the review it was characterized today existing biomarkers that allow to detect chronic alcohol abuse, namely: carbohydrate-deficient transferrin, the activity of GGT, ALT, AST, β -hexosaminidase; sialic acid index of apolipoprotein J, circulating levels of cytokines (TNF- α , IL-1 and IL-6), α -1- and α -2 globulins, serum amyloid A4, fibronectin, and others. At present results of the studies of alcohol abusers organism's proteome contain significant amount of artifacts, which are connected with the other substances of double abuse (e.g. cocaine, tobacco), specific nutrition deficiency, and the presence of organs dysfunction. Summarising the scientific literature analysis we can attest the lack of research concerning proteome changes at different stages of alcohol intoxication. An important task is to identify biomarkers that would allow measuring the level of alcohol consumption by detecting tissue damage and other physiological reactions on the alcohol abuse over time. Strategies of alcoholism biomarkers research should include the identification of proteins, which number differs in in alcoholics and non-alcoholics. Decoding of individual proteome is likely to be part of the future personalized medicine.

Key words: alcohol intoxication, protein.