

Гендерные особенности антиоксидантной терапии у больных алкоголизмом с соматической патологией¹

ПИРОЖКОВ С.В.
ПАНЧЕНКО Л.Ф.
ДУДКО Т.Н.
БАРОНЕЦ В.Ю.
АЛЯБЬЕВА Т.Н.
ПЕРЕГУД Д.И.

д.м.н., в.н.с., лаборатория биохимии ННЦ наркологии МЗ РФ, Москва
д.м.н., профессор, академик РАМН, рук. лаборатории биохимии ННЦ наркологии МЗ РФ, Москва
д.м.н., рук. отделения внебольничной помощи и реабилитации ННЦ наркологии МЗ РФ, Москва
н.с., лаборатория биохимии ННЦ наркологии МЗ РФ, Москва
к.б.н., с.н.с., лаборатория биохимии ННЦ наркологии МЗ РФ, Москва
аспирант лаборатории биохимии ННЦ наркологии МЗ РФ, Москва

Исследовали гендерные различия в проявлении соматических осложнений хронического алкоголизма и в эффективности терапии с помощью антиоксидантных препаратов. Всего обследовано 84 больных алкоголизмом: 52 мужчины и 30 женщин. Признаки цитолиза гепатоцитов отмечены более чем у половины больных алкоголизмом, независимо от пола. Традиционная терапия в течение одной недели не приводит к нормализации состояния печени у мужчин, так как примерно у 80% из них активность АЛТ и АСТ возрастает по сравнению с исходным уровнем. Напротив, у женщин в аналогичных условиях происходит частичное улучшение показателей цитолиза. Включение антиоксидантных препаратов в традиционную схему лечения способствует регенерации печени, причем у мужчин мексидол проявляет большую эффективность, чем берлитион. Дозозависимое повреждение миокарда у больных алкоголизмом обнаружено в 20% случаев, с одинаковой частотой у мужчин и женщин. Антиоксидантная терапия берлитионом способствует устранению ферментемии по миокардиальной ЛДГ у мужчин, а лечение женщин по традиционной схеме не устраняет признаков патологии сердца. Гендерные различия в проявлении и лечении соматической патологии у больных алкоголизмом выражены следующим: 1) в течение первой недели традиционного лечения у мужчин имеется тенденция к дальнейшему нарастанию повреждения печени, а у женщин — наоборот, к регенерации; 2) у женщин в 3 раза чаще, чем у мужчин, встречаются повышенные значения активности гамма-глутамилтранспептидазы, маркера холестаза, причем у женщин мексидол более эффективно устраняет признаки застоя желчи; 3) прием мексидола и берлитиона мужчинами в течение одной недели снижает содержание перекисей липидов в плазме до нормального уровня; у женщин эффект препаратов на перекиси липидов не выявлен; 4) у женщин берлитион вызывает значительное увеличение содержания в плазме аскорбиновой кислоты, что сопровождается небольшим повышением концентрации сульфгидрильных групп белков; у мужчин берлитион не оказывает подобного действия.

Введение

В современном обществе в связи ростом потребления алкоголя в целом в популяции и, в том числе, женщинами возникает проблема изучения гендерных аспектов социальных, психологических и соматических последствий алкоголизма. Соотношение, когда на одну больную алкоголизмом женщину приходится пять алкоголиков-мужчин быстро меняется [13]. При этом у женщин возникают более серьезные психологические и медицинские проблемы, чем у мужчин, при одинаковой степени злоупотребления алкоголем [6].

Несмотря на то, что расстройства мышления, обусловленные нейротоксичностью этанола, носят одинаковый характер у мужчин и женщин, у последних они возникают раньше в течение жизни, так же как и соматические осложнения, приводящие к смерти. Смертность среди женщин-алкоголиков в 5 раз выше, чем среди непьющих женщин; для сравнения, у мужчин-алкоголиков в сопоставлении с умеренно пьющими смертность выше в 3 раза [8]. Одна из причин этого — более частое развитие цирроза печени у женщин, злоупотребляющих алкоголем, по сравнению с мужчинами [9]. Женщины отличаются более низкой активностью в печени главного фермента метаболизма этанола — алкогольдегидрогеназы [13]. Эта особенность может оберегать их от приема больших доз алкоголя из-за развития аверсивного эффекта, но, с другой сторо-

ны, способствует более высокой концентрации этанола в крови и связанной с этим токсичности. Межполовые различия обнаружены при изучении метаболизма жирных кислот у больных алкоголизмом [11]. Злоупотребление алкоголем вызывало у мужчин, в отличие от женщин, гиперацидурию с повышенной экскрецией адипиновой кислоты (С6) и увеличением соотношения дикарбоновых кислот С6/С8 (показатель пероксисомального бета-окисления). Отсутствие метаболических сдвигов, обусловленных алкоголем, у женщин трактуют как склонность к накоплению в печени жирных кислот, что может способствовать липидной дистрофии гепатоцитов.

Гендерные различия выявлены и в модельных экспериментах. Развитие алкогольного липидоза печени и гепатита связывают с окислительным стрессом, обусловленным стимуляцией купферовских клеток печени эндотоксином, а также массивным выделением последними цитокинов и хемокинов [4]. У самок крыс, потреблявших алкогольный рацион, введение эндотоксина вызывает более значительное повреждение печени и более высокий уровень образования цитокин-индуцированного хемоаттрактанта нейтрофилов-1 (CINC-1), чем у самцов в аналогичном эксперименте [15]. Гендерные различия в чувствительности к этанолу отчасти обусловлены разным гормональным фоном. Высокие уровни эстрогенов у самок, получавших средние дозы алкоголя в составе рациона, усиливают синтез прооксидантной микросомальной оксигеназы CYP2E1 и потенцируют снижение активно-

¹ Работа поддержана грантом РГНФ № 04-06-00201а

сти антиоксидантного фермента Se-зависимой глутатион-пероксидазы [10]. Таким образом, самки более подвержены окислительному стрессу, возникающему в печени под действием этанола.

Ранее было показано, что синтетические антиоксиданты обладают гепатозащитными свойствами [2]. Один из таких препаратов — мексидол, проявляет высокую эффективность в качестве противоалкогольного средства для купирования абстинентного синдрома при алкоголизме, а также для устранения острой интоксикации нейролептиками [1]. Другим перспективным антиоксидантом, который может найти применение при лечении последствий алкоголизма, является берлитион [3]. Мишенью для берлитиона могут быть полиневропатии, нарушение функции печени в результате острой и хронической алкогольной интоксикации, нарушения липидного и углеводного обмена у больных алкоголизмом.

Цель настоящего исследования — сравнить тяжесть алкогольного поражения печени и сердца у больных алкоголизмом мужчин и женщин, а также выяснить гендерные различия в эффективности лечения соматических осложнений традиционным методом и с помощью препаратов, обладающих антиоксидантным действием.

Материал и методы исследования

В исследование включали больных мужского и женского пола в возрасте от 18 до 65 лет, страдающих алкоголизмом I—II, II стадии (по классификации Н.Н.Иванца), подписавших форму Информированного согласия на участие в исследовании. Всего обследовано 84 чел. больных алкоголизмом; из них 52 мужчины и 30 женщин.

Препарат «Берлитион» (альфа-липоевая (тиоктовая) кислота), производитель — Берлин-Хеми, группа Мена-рини) назначался на этапе купирования алкогольного абстинентного синдрома внутривенно инфузионно на 0,9%-ном растворе хлористого натрия (400 мл) по 300 мг (12 мл) 2 раза в день в течение 5 дней. В период постабстинентных расстройств берлитион назначался внутри-

(перорально) по 300 мг 2 раза в день в течение 3 недель, далее по 300 мг в день. При обострении влечения к алкоголю и появлении других психопатологических симптомов дополнительно применялись транквилизаторы, нейролептики, антиконвульсанты, антидепрессанты. В ходе исследования из арсенала комплексной терапии были исключены: витаминотерапия, БАД, гепатотропные препараты, антиоксиданты, спазмолитики, ноотропы.

В плазме крови исследовали: содержание перекисей липидов по методу Gorog et al. с использованием тиобарбитуровой кислоты [7]; аскорбиновой кислоты — по изменению оптической плотности при 520 нм в результате восстановления 2,6-дихлорфенолиндофенола [12]; содержание сульфгидрильных групп белков плазмы с помощью реагента Элмана [14]; витамин Е — флуорометрически [5]; активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГТ), миокардиальной изоформы лактатдегидрогеназы (гидроксibuтиратдегидрогеназы, ЛДГ).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием компьютерной программы Microsoft Excel 2000.

Результаты исследования

У мужчин на момент приема в стационар повышенный уровень АЛТ плазмы крови был отмечен у 30 чел., что составляет 58% от общего числа обследованных. Средние величины активности АЛТ при этом равны $102,3 \pm 18,3$ Ед/л (норма < 38 Ед/л). В ходе традиционной терапии повышенные уровни фермента сохранились у 57% больных, причем, как видно из табл. 1, средние значения АЛТ умеренно возросли вследствие того, что у 79% больных наблюдался прирост активности фермента по сравнению с исходным уровнем. При терапии мексидолом повышенные уровни фермента сохранились у 67% обследуемых, хотя в среднем активность АЛТ снижалась. В случае назначения берлитиона высокие значения АЛТ остались у 55% больных алкоголизмом, а средние вели-

Таблица 1

Активность аланин-трансаминазы и аспартат-трансаминазы в плазме крови у больных женского и мужского пола
исходно и через 1 неделю лечения традиционными методами или антиоксидантными препаратами
(М ± ошибка среднего)

Группа	АЛТ (Ед/л)		АСТ (Ед/л)	
	Исходно	Через 1 неделю лечения	Исходно	Через 1 неделю лечения
Мужчины				
Традиционное лечение	66,7 ± 5,3	72,8 ± 14,6	64,8 ± 7,2	142,6 ± 64,3
Лечение мексидолом	148,5 ± 57,0	74,9 ± 9,2	114,1 ± 34,0	53,2 ± 4,5*
Лечение берлитионом	109,7 ± 20,4	93,8 ± 24,5	98,1 ± 23,7	70,2 ± 16,7
Женщины				
Традиционное лечение	101,3 ± 21,8	69,7 ± 18,6	187,1 ± 55,7	59,4 ± 11,6**
Лечение мексидолом	75,0 ± 21,8	70,9 ± 13,5	100,0 ± 21,7	47,6 ± 3,5**
Лечение берлитионом	—	—	—	—

Примечание. Представлены данные больных, у которых активность ферментов превышала нормальные значения в момент поступления в стационар; прочерк означает недостаточное количество наблюдений; достоверность различий средних: * — $P < 0,1$, ** — $P < 0,05$

ны незначительно снизились. У женщин в ходе первичного исследования повышенные уровни АЛТ обнаружены в 53% случаев со средним значением $97 \pm 13,5$ Ед/л. В случае традиционной терапии повышенные значения остались у 60% больных, но средние величины активности умеренно снижены, в отличие от мужчин. Лечение мексидолом сопровождалось уменьшением активности АЛТ только у половины больных, вследствие чего средние значения после недели пребывания в стационаре изменились незначительно.

Активность АСТ плазмы крови у больных алкоголизмом мужчин была повышена в 65% случаев во время госпитализации и составляла в среднем $98,3 \pm 15,3$ Ед/л (норма < 38 Ед/л). В процессе традиционной терапии в течение одной недели увеличенная активность фермента выявлена у большинства больных — 80%, причем ее уровень в ряде случаев значительно превосходил величины на момент поступления (табл. 1). В результате лечения мексидолом у 90% больных сохранялись высокие уровни активности фермента, а в случае применения берлитиона — у 67%. Однако, в отличие от традиционной терапии, использование антиоксидантных препаратов проявляло четкую тенденцию к снижению активности. У женщин высокие уровни АСТ в целом имеются у 53% обследованных в момент поступления и составляют $144 \pm 26,6$ Ед/л. В дальнейшем как традиционное лечение, так и прием мексидола достоверно снижают активность фермента.

Активность γ -ГТ в плазме крови может отражать факт злоупотребления алкоголем, а также свидетельствовать о холестазах. У мужчин уровни фермента исходно повышены в 21% случаев, в среднем — $90,9 \pm 10,5$ Ед/л (норма < 37 Ед/л). Все использованные схемы лечения способствуют лишь небольшому снижению активности, которая в среднем остается значительно выше нормы (табл. 2). Повышенная активность сохранялась, соответственно, в 50, 75 и 100% случаях в ходе традиционной терапии, лечения берлитионом и мексидолом. У женщин высокие уровни активности фермента встречаются чаще — в 60% случаев, и в среднем составляют $113,7 \pm 16,7$ Ед/л. Традиционная терапия в

постинтоксикационный период в течение 1 недели уменьшает активность γ -ГТ в среднем на 20%, но не приводит к ее нормализации. Лечение мексидолом вызывает более существенное снижение активности — на 40%, и в половине случаев она достигает нормального уровня. Таким образом, у женщин мексидол более эффективно устраняет последствия холестаза, чем у мужчин.

Измерение активности миокардиальной изоформы лактатдегидрогеназы (ЛДГ) показывает, что поражение сердечной мышцы в той или иной степени имеется у 22% мужчин при первичном исследовании; среднее значение повышенной активности — 233 ± 17 Ед/л. Аналогичная ситуация имеется у женщин — активность ЛДГ увеличена в 19% случаев, составляя в среднем 208 ± 5 Ед/л. В отличие от традиционной терапии у женщин, лечение берлитионом мужчин приводит к достоверной нормализации значений ЛДГ (табл. 2).

Содержание перекисей липидов в плазме крови у мужчин в группе традиционного лечения повышено в 2,9 раза по сравнению со средним уровнем у здоровых мужчин ($16,4 \pm 0,8$ мкмоль/л) и мало изменяется в течение одной недели (табл. 3). При этом снижение данного показателя до контрольного уровня наступает через 1 мес. Прием мексидола достоверно ($P < 0,01$) уменьшает содержание перекисей липидов до нормы в течение одной недели. Лечение берлитионом также уменьшает уровень перекисей в плазме, но полной нормализации не происходит. Подобно мужчинам, у женщин, страдающих алкоголизмом, традиционное лечение не оказывает влияния на содержание перекисей липидов в плазме крови. Однако в данном случае, в отличие от больных мужского пола, берлитион и мексидол тоже не проявляют существенного перекисепонижающего действия.

Концентрация аскорбиновой кислоты в плазме крови у мужчин, злоупотребляющих алкоголем, достоверно не отличается от среднего уровня у здоровых людей ($9,1 \pm 1,1$ мг/л) в группах, получавших традиционное лечение или дополнительно мексидол (табл. 4). Однако в первом случае через неделю появляется тенденция к ее снижению. Мексидол, напротив, способствует небольшому росту содержа-

Таблица 2

Активность γ -ГТ и миокардиального изофермента ЛДГ в плазме крови у больных алкоголизмом женщин и мужчин исходно и через 1 неделю лечения традиционными методами или антиоксидантными препаратами (М±ошибка среднего)

Группа	γ -ГТ (Ед/л)		ЛДГ _{миокард.} (Ед/л)	
	Исходно	Через 1 неделю лечения	Исходно	Через 1 неделю лечения
Мужчины				
Традиционное лечение	65,1 8,7	53,6 12,9	—	—
Лечение мексидолом	122,2 17,9	102,8 17,1	—	—
Лечение берлитионом	75,7 14,9	53,8 11,6	242,0 28,3	134,0 5,0*
Женщины				
Традиционное лечение	163,4 35,1	130,2 33,1	211,0 5,3	192,0 25,1
Лечение мексидолом	129,0 34,5	77,3 32,2	—	—
Лечение берлитионом	—	—	—	—

Примечание. Представлены данные больных, у которых активность ферментов превышала нормальные значения в момент поступления в стационар; прочерк означает недостаточное количество наблюдений; достоверность различий средних: * — $P < 0,01$

Таблица 3

**Содержание перекисей липидов (МДА) в плазме крови у больных женского и мужского пола
исходно, через 1 неделю и через 1 месяц лечения традиционными методами
или антиоксидантными препаратами (М±ошибка среднего)**

Группа	МДА (мкмоль/л)					
	Исходно		Через 1 неделю лечения		Через 1 месяц лечения	
Мужчины						
Традиционное лечение	47,5	4,3	43,6	7,0	21,7	1,1
Лечение мексидолом	24,4	2,3	16,0	1,6 ⁺⁺	18,7	1,1 ⁺⁺
Лечение берлитионом	29,2	2,3	23,3	1,9*	26,9	1,0
Женщины						
Традиционное лечение	48,7	6,9	50,6	8,7	—	
Лечение мексидолом	25,4	1,7	24,0	1,9	24,9	4,1
Лечение берлитионом	20,4	2,5	24,5	1,6	—	
Примечание. Прочерк означает недостаточное количество наблюдений; достоверность различий средних: * — P < 0,1; ++ — P < 0,01						

Таблица 4

**Содержание аскорбиновой кислоты (АСК) и сульфгидрильных групп белков (SH-гp) в плазме крови
у больных женского и мужского пола исходно, через 1 неделю лечения традиционными методами
или антиоксидантными препаратами (М±ошибка среднего)**

Группа	АСК (мг/л)			SH-гр (мкмоль/л)		
	Исходно	Через 1 неделю лечения	Через 1 месяц лечения	Исходно	Через 1 неделю лечения	Через 1 месяц лечения
Мужчины						
Традиционное лечение	8,39 0,66	6,27 0,90	11,55 3,90	277 15	271 18	346 97
Лечение мексидолом	6,77 0,93	8,59 2,49	6,70 1,24	342 20	314 20	348 24
Лечение берлитионом	5,45 1,25	6,01 1,68	—	371 20	313 19	319 40
Женщины						
Традиционное лечение	7,02 1,09	6,77 0,62	—	276 16	259 27	—
Лечение мексидолом	5,83 0,61	6,00 0,96	4,52 0,65	347 22	350 20	311 23
Лечение берлитионом	3,73 0,99	12,50 5,10*	—	364 62	411 21	—
Примечание. Прочерк означает недостаточное количество наблюдений; достоверность различий средних: * — P < 0,1						

ния аскорбиновой кислоты. В группе, дополнительно принимавшей берлитион, содержание аскорбата сначала достоверно снижено по сравнению с нормой (P<0,05), но затем возрастает в процессе лечения. У женщин пониженные концентрации аскорбата первоначально выявлены в группах, дополнительно получавших мексидол и берлитион. В ходе дальнейшего лечения в течение одной недели уровень аскорбата значительно увеличивается у некоторых больных, принимавших берлитион, и мало изменяется на фоне мексидола.

Содержание еще одного антиоксидантного фактора плазмы крови — сульфгидрильных групп белков, достоверно снижено по сравнению со средним уровнем у здо-

ровых лиц (327±2,4 мкмоль/л) только в группе мужчин, лечившихся по традиционной схеме (табл. 4). Причем недельный курс не приводил к нормализации данного показателя. Эффективность мексидола и берлитиона сложно оценить, так как в соответствующих группах больных концентрация сульфгидрильных групп не отличается от нормы при первичном измерении и в дальнейшем. У алкоголиков женского пола наблюдается аналогичная картина в случае традиционной терапии и приема мексидола. Однако, в отличие от больных алкоголизмом мужчин, применение берлитиона в течение одной недели незначительно повышает содержание сульфгидрильных групп в среднем на 13%.

Заключение

Признаки цитолиза гепатоцитов, проявляющиеся ферментемией трансаминаз, отмечаются более чем у половины больных алкоголизмом, независимо от пола. Причем традиционная терапия в течение одной недели не приводит к нормализации функции печени, так как примерно у 80% мужчин активность АЛТ и АСТ возрастает по сравнению с исходным уровнем. Напротив, у женщин в аналогичных условиях происходит частичное улучшение показателей цитолиза. Включение антиоксидантных препаратов в традиционную схему лечения способствует регенерации печени, причем у мужчин мексидол проявляет большую эффективность, чем берлитион. Дальнейшее нарастание цитолиза в печени у многих больных в условиях стационара, несмотря на проводимое лечение, можно объяснить эффектом токсического последствия, когда повреждение развивается по инерции и обусловлено действием вторичных повреждающих факторов, таких, как медиаторы воспаления и продукты перекисного окисления липидов. В этих условиях прием антиоксидантов позволяет блокировать отдельные механизмы альтерации. Кроме того, само медикаментозное лечение, включающее психотропные препараты и антиконвульсанты, является дополнительной токсической нагрузкой для печени.

Заметные различия между больными мужского и женского пола обнаружены при исследовании γ -глутамил-трансферазной активности маркере холестаза. Высокие уровни активности у женщин встречаются в 3 раза чаще, чем у мужчин, причем больные алкоголизмом женщины более восприимчивы к лечению мексидолом — через одну неделю активность фермента в половине случаев нормализуется и в среднем уменьшается на 40%. Отсюда можно заключить, что у женщин мексидол более эффективно устраняет последствия холестаза, чем у мужчин.

Донозологическое повреждение миокарда у больных алкоголизмом обнаружено в 20% случаев, с одинаковой частотой у мужчин и женщин. Антиоксидантная терапия берлитионом способствует устранению ферментемии миокардиальной ЛДГ у мужчин, а лечение женщин по традиционной схеме не устраняет признаки патологии сердца.

Содержание перекисей липидов в плазме у больных алкоголизмом увеличено в 1,5–3,0 раза и не изменяется в процессе традиционного лечения. Мексидол и берлитион в течение одной недели нормализовали этот показатель у мужчин, но не у женщин. Отсутствие эффекта антиоксидантов на перекиси липидов плазмы у женщин может быть связано с частым наличием у них холестаза. Нарушение эвакуации липидов с желчью и накопление их в гепатоцитах, возможно, способствует их более интенсивному переокислению. Последующее устранение холестаза на фоне терапии мексидолом приводит к усиленной эвакуации перекисей липидов в тонкий кишечник с желчью, а затем всасыванию и попаданию в общий кровоток. Таким образом, у женщин для нормализации уровня перекисей липидов в плазме крови требуются или более высокие дозы препарата или более длительное время его приема.

В результате традиционного лечения в течение одной недели больных алкоголизмом проявляется тенденция к уменьшению содержания аскорбиновой кислоты в плазме крови (табл. 4). Истощение запасов аскорбата может быть связано с высокими уровнями перекисей липидов в

крови на фоне усугубления признаков цитолиза гепатоцитов. Ионы железа, выделяемые в общий кровоток при разрушении клеток печени, способны катализировать распад перекисей липидов с образованием активных форм кислорода, в частности гидроксильного радикала. Последний способен реагировать с аскорбиновой кислотой, приводя к ее частичному расходованию. При наличии других «тушителей» свободных радикалов, таких, как мексидол или берлитион, истощения пула аскорбиновой кислоты не происходит. Более того, в случае применения берлитиона у женщин, страдающих алкоголизмом, отмечено значительное накопление в плазме аскорбата, что можно рассматривать как антиоксидантсберегающий эффект препарата. Прием берлитиона женщинами способствует также увеличению содержания в плазме других антиоксидантных факторов — сульфгидрильных групп белков. Этот эффект не обнаружен у мужчин.

Таким образом, гендерные различия в проявлении и лечении соматической патологии у больных алкоголизмом выражены следующими моментами:

в течение первой недели традиционного лечения у мужчин имеется тенденция к дальнейшему нарастанию повреждения печени, а у женщин — наоборот, к регенерации;

у женщин в 3 раза чаще, чем у мужчин, встречаются повышенные значения активности γ -ГТ, маркера холестаза, причем у женщин мексидол более эффективно устраняет признаки застоя желчи;

прием мексидола и берлитиона мужчинами в течение одной недели снижает содержание перекисей липидов в плазме до нормального уровня; у женщин эффект препаратов на перекиси липидов не выявлен;

у женщин берлитион вызывает значительное увеличение содержания в плазме аскорбиновой кислоты, что сопровождается небольшим повышением концентрации сульфгидрильных групп белков; у мужчин берлитион не оказывает подобного действия.

Список литературы

1. Дудко Н.Н., Пузиенко В.А., Меликова Е.Э., Алексеева Ю.А. Применение мексидола в комплексном лечении и реабилитации больных опийной: Пособие для врачей психиатров-наркологов. — М.: НИИ наркологии, 2001. — 15 с.
2. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. — М., 1995. — 271 с.
3. Стаховская Л.В., Гусева О.И. Липоевая кислота. Фармакологические свойства и клиническое применение (обзор литературы). — М.: Берлин Хем, 2003. — 63 с.
4. Crabb D.W. Pathogenesis of alcoholic liver disease: newer mechanisms of injury // *Keio J. Med.* — 1999. — Vol. 48. — P. 184–188.
5. Desai I.D. Vitamin E analysis methods for animal tissues // *Meth. Enzymol.* — 1984. — Vol. 105. — P. 138–147.
6. Ely M., Hardy R., Longford N.T., Wadsworth M.E. Gender differences in the relationship between alcohol consumption and drink problems are largely accounted for by body water // *Alcohol Alcohol.* — 1999. — Vol. 34. — P. 894–902.
7. Gorog P., Kotak D.C., Kovacs I.B. Simple and specific test for measuring lipid peroxides in plasma // *J. Clin. Pathol.* — 1991. — Vol. 44. — P. 765–767.
8. Greenfield S.F. Women and substance use disorders // *Pharmacology and women* /eds. M.F. Jensfold et al. — Washington: American Psychiatric Press, 1996. — P. 299–321.
9. Jarque-Lopez A. et al. Prevalence and mortality of heavy drinkers in a general medicine hospital unit // *Alcohol Alcohol.* — 2001. — Vol. 36. — P. 335–338.

10. Jarvelainen H.A. et al. The antiestrogen toremifene protects against alcoholic liver in female rats// J. Hepatol. — 2001. — Vol. 35. — P. 130–133.
11. Ma X., Baraona E., Goozner B.G., Lieber C.S. Gender differences in medium-chain dicarboxylic aciduria in alcoholic men and women //Am. J. Med. — 1999. — Vol. 106. — P. 70–75.
12. Omaye S.T., Turnbull J.D., Sauberlich H.E. Selected methods for the determination of ascorbic acid in animal cells, tissues, and fluids// Meth. Enzymol. — 1978. — Vol. 52. — P. 302–310.
13. Seeman M.V. Psychopathology in women and men: focus on female hormones// Am. J. Psychiatry. — 1997. — Vol. 154. — P. 1641–1647.
14. Wayner D.D.M., Burton G.W., Ingold K.U. et al. The relative contribution of vitamin E, urate, ascorbate and proteins to the total peroxyl radical-trapping antioxidant activity of human blood// Biochim. Biophys. Acta. — 1987. — Vol. 924. — P. 408–419.
15. Yamada S. et al. Effect of long-term ethanol consumption on ability to produce cytokine-induced neutrophil chemoattractant-1 in the rat liver and its gender difference // Alcoholism: Clin. Exp. Res. — 1999. — Vol. 23. — P. 61–66.

GENDER DIFFERENCES IN EFFICIENCY OF ANTIOXIDANT THERAPY IN ALCOHOLICS WITH SOMATIC PATHOLOGY

PIROZHKOV S.V.	Dr.med.sci., National Research Centre on addictions (NRCA), Moscow
PANCHENKO L.F.	Dr.med.sci., professor., Academician RAMS, National Research Centre on addictions, Moscow
DUDKO T.N.	Dr.med.sci., NRCA, Moscow
BARONETZ V.YU.	Researcher of the NRCA, Moscow
ALJABIEVA T.N.	Cand.biol.sci., NRCA, Moscow
PEREGUD D.I.	Researcher of the NRCA, Moscow

Gender differences in somatic pathology associated with chronic alcoholism and in efficiency of antioxidant treatment have been studied in 84 alcoholics: 52 men and 30 women. Signs of liver injury have been found in more than half of patients of both sexes. Regular therapy for one week did not improve the condition of the liver in males since in about 80% of them plasma ALT and AST activity increased compared with the initial level. In contrast, in females under similar conditions there was marked reduction of cytolysis. Use of antioxidant medication as an adjunct to the basic therapy facilitated regeneration of the liver, and in males mexidol was found to be more effective than berlithione. Presymptomatic injury of the heart in alcoholics was detected in 20% of cases with a similar frequency in males and females. Antioxidant therapy by berlithione decreased plasma activity of the myocardial isoform of LDH to normal values in males, while regular treatment failed to remove signs of the heart pathology in females. Gender differences in manifestation and treatment of somatic pathology may be summarized as follows: 1) during the first week of regular treatment there is tendency of aggravation of liver injury in males, but improvement of liver condition in females; 2) in female alcoholics increased levels of plasma GT occur three times more frequently than in males, and mexidol is more effective in reduction of GT level; 3) use of mexidol or berlithione for one week decreases plasma lipid peroxides to control values in male alcoholics, but has no such effect in females; 4) berlithione significantly increases plasma level of ascorbic acid and slightly elevates protein SH-groups in females but not in males.