

Фосфатидилэтанола как биомаркер злоупотребления алкоголем

Петухов А.Е.^{1,2}

к.ф.н., врач КЛД химико-токсикологической лаборатории,
доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии имени А.П. Арзамасцева

Надеждин А.В.¹

к.м.н., руководитель отдела мониторинга

Богstrand С.Т.³

руководитель отдела исследований употребления наркотических средств

Брюн Е.А.¹

д.м.н., профессор, директор

Раменская Г.В.²

д.ф.н., профессор, заведующая кафедрой фармацевтической и токсикологической химии имени А.П. Арзамасцева

Кошкина Е.А.¹

д.м.н., профессор, заместитель директора по науке

Мельник Е.В.²

студент ДОП «Медицина будущего»

Смирнов А.В.¹

к.ф.н., заведующий химико-токсикологической лаборатории

Тетенова Е.Ю.¹

к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела мониторинга

1 — ГБУЗ г. Москвы «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы»
109390, Россия, Москва, ул. Люблинская, д. 37/1

2 — ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России
119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1

3 — Oslo University Hospital
Ullevål, Oslo N-0407, Norway

Автор для корреспонденции. Надеждин Алексей Валентинович; e-mail: aminazin@inbox.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 15.12.2016.

Рассмотрены возможности лабораторной диагностики злоупотребления алкоголем. Приводится анализ как традиционных непрямых биомаркеров — γ -глутамилтрансфераза (ГГТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), средний корпускулярный объем эритроцитов (СКОЭ, MCV), карбогидратдефицитный трансферрин (CDT), — уровень которых может повышаться при различных патологических процессах, вызванных в том числе злоупотреблением алкоголем; так и прямых биомаркеров, к которым относятся этилглюкуронид (EtG) и фосфатидилэтанола (PEth), образующихся непосредственно при поступлении этанола в организм. На сегодняшний день наиболее перспективным представляется исследование PEth ввиду его наибольшей специфичности и чувствительности среди всех используемых биомаркеров злоупотребления алкоголем.

Ключевые слова: злоупотребление алкоголем, биомаркеры употребления алкоголя, фосфатидилэтанола

В истории человечества злоупотребление алкоголем рассматривается как одна из наиболее древних пагубных привычек, встречающаяся во многих странах мира. Алкоголизм представляет собой важнейшую культурную и медико-социальную проблему. Хроническое и острое отравление алкоголем может спровоцировать широкий спектр различных нарушений в организме человека [1], таких как онкологические, сердечно-сосудистые заболевания, цирроз печени, нейропсихиатрические расстройства, а также привести к таким социальным проблемам, как совершение суицидов, вождение в нетрезвом виде, приводящее к дорожно-транспортным происшествиям, появление неблагополучных семей и т.д. [2].

Постановка диагноза и выбор правильной стратегии лечения требует точного знания о количестве и

частоте потребляемого человеком алкоголя. Для этого проводится анкетирование пациентов, используются такие опросники, как AUDIT [3], AUDIC-C [4], CAGE [5], позволяющие выявить группы риска среди лиц, злоупотребляющих алкоголем, с учетом самооценки наблюдаемого человека. Однако информация, полученная таким путем, подвержена субъективизму, так как человек зачастую может вносить заведомо ложные данные. Для получения объективной картины используются биомаркеры, которые более точно указывают на потребление алкоголя человеком. Такие маркеры можно разделить на две группы: непрямые и прямые.

Непрямые биомаркеры образуются в результате воздействия алкоголя на организм человека, к ним относятся γ -глутамилтрансфераза (ГГТ), аспартатами-

нотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), карбогидратдефицитный трансферрин (CDT) [6]. Некоторые авторы к непрямым биомаркерам также относят средний корпускулярный объем эритроцитов (СКОЭ, MCV) [7, 9].

К *прямым биомаркерам* относятся такие метаболиты этанола, как этилглиукуронид и фосфатидилэтанол [6].

В целом, биомаркеры АСТ, АЛТ и ГГТ указывают на генерализованное повреждение печени [8]. Митохондриальный фермент АСТ преимущественно находится в печени, но также может быть найден в сердце, поджелудочной железе, скелетных мышцах, почках, головном мозге, легких, эритроцитах и лейкоцитах. Повышение уровня АСТ в крови может быть вызвано напряженной физической нагрузкой, патологией мышечного аппарата и приемом многих лекарств. Цитозольный фермент АЛТ в основном представлен в гепатоцитах, поэтому его можно считать чуть более специфичным биомаркером, указывающим на повреждение печени [9].

Точность показаний АСТ и АЛТ в отношении алкогольного поражения печени является низкой в сравнении с ГГТ. Специфичность АСТ и АЛТ составляет 47—68% и 50—57% соответственно [7]. Однако, как и ГГТ, АСТ и АЛТ очень часто используются в клинической практике, так как они относительно недороги и просты в определении [10].

ГГТ — фермент, который переносит γ -глутаминовую группу на определенные аминокислоты. ГГТ выполняет важную функцию в печени, но при этом также находится в селезенке, почках, поджелудочной железе, сердце и головном мозге. При повторяющихся приемах алкоголя в гепатоцитах начинается воспаление, приводящее к их некрозу. Это проявляется в дальнейшем увеличении уровня сывороточного ГГТ, поскольку ГГТ выделяется из умирающих клеток. ГГТ часто позиционируется как точный биомаркер потребления алкоголя, однако необходимо помнить, что и другие нарушения в организме способны вызвать схожий ответ. Например, холестаз и прямое повреждение печени также вызывают повышение уровня ГГТ [9]. Чувствительность ГГТ составляет 37—95% [7]. Примечательно, что у многих лиц, хронически злоупотребляющих алкоголем, не наблюдается повышенного уровня ГГТ [10]. Однако, несмотря на все ограничения в применении, ГГТ остается одним из наиболее часто используемых биомаркеров для выявления алкогольного поражения печени.

CDT представляет собой специфические изоформы гликопротеина трансферрина (Tf), который является основным переносчиком железа в организме. Такие изоформы содержат меньшее количество остатков сиаловых кислот в сравнении со встречающимися

в норме тетрасиало-Tf и пентосиало-Tf [11]. К CDT относятся асиало-Tf, моносиало-Tf и дисиало-Tf. Хроническое употребление этанола подавляет присоединение остатка сиаловой кислоты в аппарате Гольджи гепатоцитов. CDT характеризуется высокой специфичностью и чувствительностью, которые составляют 92—97% и 55—90% соответственно [7]. На уровень CDT в крови помимо употребления алкоголя оказывают влияние тяжелые повреждения печени, активный хронический гепатит, билиарный цирроз печени, а также наличие генетически обусловленной изоформы D-Tf и CDG-синдрома (синдром углеводдефицитных гликопротеинов). CDG-синдром характеризуется врожденным нарушением гликозилирования гликопротеинов. Уровень CDT в крови увеличивается только при потреблении 60—80 г абсолютного этилового спирта в день в течение 1—2 недель, причем необходимо учитывать, что повышенный уровень CDT после последнего употребления алкоголя будет наблюдаться не сразу, а спустя 2 недели [12—14]. Период полураспада CDT составляет 1,5—2 недели, при полном отказе от алкоголя значение CDT возвращается в норму за 2—3 недели [7]. Единичные эпизоды острого отравления алкоголем не вызывают повышения уровня CDT. На сегодняшний день CDT считается наиболее точным биомаркером для выявления хронического злоупотребления алкоголем [9].

MCV используется в качестве маркера хронического злоупотребления алкоголем вследствие прямого гематотоксического действия этанола и его метаболитов. Этанол способен проходить через клеточную мембрану, изменять структурную организацию липидов и влиять на клеточный метаболизм. При этом в эритроцитах присутствует ацетальдегид в высоких концентрациях, который образует аддукты с белками и компонентами клеточной мембраны. В результате эритроциты становятся более чувствительными к действию повреждающих факторов и последующему гемолизу. При длительном злоупотреблении алкоголем значение MCV медленно повышается, а при воздержании медленно возвращается к норме (за 2—4 месяца), что связано с продолжительным периодом полураспада эритроцитов (жизненный цикл эритроцита составляет 120 дней). Однако необходимо отметить, что использование MCV в качестве биомаркера злоупотребления алкоголя ограничено повышением уровня MCV при фолиеводдефицитной и B_{12} -дефицитной анемии, заболеваниях печени, ретикулоцитозе и гипотиреозе. Чувствительность MCV составляет 40—50%, а специфичность — 80—90% [7, 12, 15].

Помимо вышеперечисленных биомаркеров, для выявления потребления алкоголя используется прямой метаболит этанола — этилглиукуронид (EtG).

Его концентрация становится пропорциональной концентрации этанола спустя 2—5 часов после приема алкоголя, при этом менее 0,5% этанола подвергается конъюгации с глюкуроновой кислотой под действием УДФ-глюкуронилтрансферазы. Из-за этой задержки чаще всего измеряется концентрация EtG в моче, причем детектирование возможно вплоть до 90 часов после потребления этанола. Чувствительность и специфичность данного биомаркера рассматриваются на уровне 90% [9].

При этом нельзя рассматривать EtG в качестве маркера хронического злоупотребления алкоголя, так как он указывает лишь на факт наличия этанола в организме и может давать ложноположительные результаты даже при наружном применении этанола. Однако возможна ретроспективная оценка потребления этанола для контроля ремиссии в течение длительного периода времени из-за накопления EtG в волосах. Если учитывать, что средняя скорость роста волоса составляет 1 см в месяц, то анализ 1 см волоса дает информацию о потреблении этанола за 1 месяц. Согласно соглашению Society of Hair Testing (SOHT, 2014) концентрация EtG измеряется в участке волоса размером от 0—3 см до 0—6 см. При этом концентрация EtG более 30 пг/мг указывает на хроническое злоупотребление алкоголем, а более 7 пг/мг — на потребление алкоголя во время ремиссии [16].

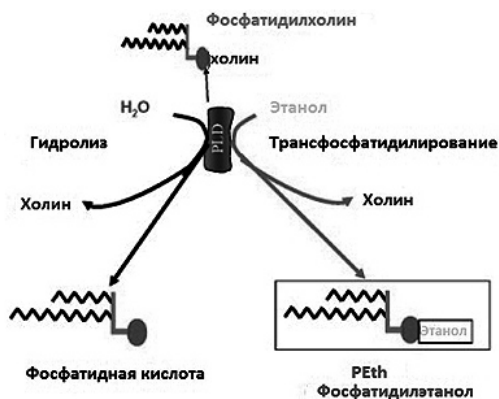


Рис. 1. Образование PEth из фосфатидилхолина [21]

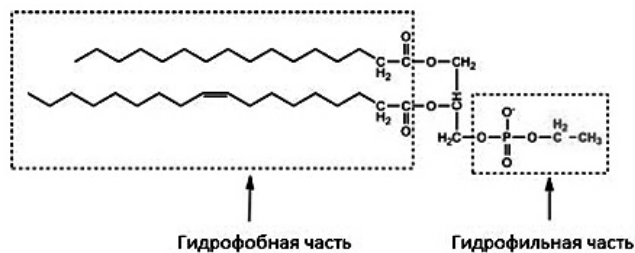


Рис. 2. Строение PEth 16:0/18:1 [21]

В настоящее время большое количество исследований посвящено изучению другого прямого биомаркера этанола — фосфатидилэтанол (PEth). В 1983 г. Alling et al. доказали наличие PEth в органах мышей, которым внутривенно вводили этанол [17, 18]. Результаты первых исследований, предлагающих использование PEth в качестве биомаркера употребления алкоголя у людей, были опубликованы 15 лет спустя той же группой ученых [19, 20]. PEth образуется *in vivo* под действием фосфолипазы D из эндогенного фосфолипида фосфатидилхолина.

В норме фосфатидилхолин превращается в фосфатидную кислоту под действием фосфолипазы D (PLD). В присутствии этанола реакция смещается в сторону образования ковалентной связи с этанолом с образованием PEth [22].

PEth представляет собой группу гомологичных глицерофосфолипидов, которые различаются между собой связанными остатками жирных кислот. Всего насчитывается 48 гомологов, причем наиболее часто встречающимися являются PEth 16:0/18:1 (38%) и PEth 16:0/18:2 (24%) [21, 23, 24]. Было показано, что количественное измерение суммы этих двух гомологов коррелирует лучше с общим уровнем PEth в крови, чем измерение каждого из гомологов в отдельности [25].

PEth образуется в различных тканях, таких как головной мозг, печень, в лимфоцитах, тромбоцитах и эритроцитах. В отличие от других клеток, в эритроцитах отсутствует фосфолипаза C, которая осуществляет метаболизм PEth, поэтому PEth может в них накапливаться [26]. Было показано, что образование PEth в крови не зависит от гематологических показателей (СКОЭ, гематокрит, количество эритроцитов) [27].

Это позволяет использовать PEth в качестве потенциального биомаркера хронического и разового употребления алкоголя. Даже однократный прием алкоголя дает значительное детектируемое повышение концентрации PEth ($t_{max} \sim 8$ часов [28]) в зависимости от количества потребленного алкоголя и используемого метода анализа. Было показано, что период полувыведения PEth составляет от 4 до 10 дней [29, 30]. Из-за большого периода полувыведения при длительном употреблении алкоголя PEth накапливается в крови. В таком случае появляется возможность детектировать PEth в течение 28 дней после последнего приема алкоголя [31].

Теоретически специфичность PEth составляет 100%, так как его образование напрямую зависит от содержания этанола в крови [32, 33]. Чувствительность, по разным оценкам, составляет от 94,5 [32] до 100% [33, 34]. В проведенных исследованиях было показано, что не существует различий между уровнем образования PEth при употреблении алкоголя между

мужчинами и женщинами, а также людьми разного возраста [31, 35]. Помимо этого проводились исследования для выявления возможного влияния сопутствующих заболеваний, таких как гипертония и заболевания печени, на образование PEth при приеме алкоголя. Однако взаимосвязи между этими факторами не было выявлено [35].

Определение уровня PEth в крови использовалось для мониторинга стабильности ремиссии алкоголизма и выявления возможных рецидивов, для отнесения лиц к группам риска по потреблению алкоголя, в практике судебной психиатрии и для допуска к вождению после лишения прав из-за управления транспортным средством в состоянии алкогольного опьянения [16].

Для предупреждения ложноположительных результатов взятые на анализ пробы крови не следует хранить при комнатной температуре или при -20°C из-за образования PEth *in vitro* при наличии алкоголя в крови. В случае хранения проб при температуре $+4^{\circ}\text{C}$ (до 72 часов) или при -80°C увеличение содержания PEth не наблюдалось [36].

Согласно принятому между шведскими лабораториями соглашению, содержание PEth в крови $\geq 0,3$ мкмоль/л (210 нг/мл) рассматривается как маркер чрезмерного злоупотребления алкоголем, в то время как уровень PEth $< 0,05$ мкмоль/л (35 нг/мл) относится к низкому уровню потребления алкоголя или же его отсутствию [37]. Данное соглашение основано на наблюдениях клинической практики, а не

на точных данных о зависимости между потреблением алкоголя и уровнем PEth. Это можно рассматривать как предварительное соглашение, основанное по большей части на договоренности между лабораториями, для согласованной интерпретации данных [6].

Несмотря на тот факт, что менее 0,5% потребленного этанола метаболизируется в PEth, были разработаны методики количественного определения суммарного PEth или отдельных его гомологов, позволяющие детектировать низкие концентрации биомаркера, выраженные в нг/мл [22]. На сегодняшний день одним из наиболее точных используемых методов для анализа PEth является высокоэффективная жидкостная хроматография — тандемная масс-спектрометрия (HPLC-MS/MS) с электроспрейной ионизацией (ESI) [38]. Данный метод позволяет идентифицировать и количественно определять отдельные гомологи PEth и характеризуется высокой чувствительностью (предел определения (LOQ) для PEth 16:0/18:1 составляет 2,2 нг/мл, [39]). Также для анализа PEth применяется метод жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией высокого разрешения (LC-HRMS), для которого LOQ равен 0,7 нг/мл при определении отдельных гомологов [24].

Большинство авторов [6, 24, 25, 29, 39] для проведения анализа PEth используют цельную или гемолизированную кровь, что подразумевает процедуру взятия крови из вены. Для упрощения определения PEth некоторые авторы [40, 41, 42] предлагают использовать метод сухой капли крови (DBS, *dried blood spots*), успешно применяемый для скрининга метаболических

Сравнительный анализ методик определения PEth

Метод определения	Объект определения	LOQ
LC-ESI-MS/MS [29]	PEth 16:0/18:1	0.042 мкмоль/л (30 нг/мл)
LC-ESI-MS/MS [25]	PEth 16:0/18:1 и 16:0/18:2 суммарный PEth	Для 16:0/18:1 и 16:0/18:2 — 0.03 мкмоль/л (21 нг/мл) Для суммарного PEth — 0.1 мкмоль/л (70 нг/мл)
LC-MS/MS; [6]	PEth 16:0/18:1	0.02 мкмоль/л (14 нг/мл)
HPLC-ESI-MS/MS; [39]	PEth 16:0/18:1 PEth 18:1/18:1 PEth 16:0/16:0	Для PEth 16:0/18:1 — 3.1 нмоль/л (2.2 нг/мл) Для PEth 18:1/18:1 — 1.2 нмоль/л (0.8 нг/мл) Для PEth 16:0/16:0 — 1.5 нмоль/л (1.05 нг/мл)
LC-ESI-HRMS [24]	Отдельные гомологи PEth	0.001 мкмоль/л (0.7 нг/мл)
UHPLC-ESI-MS/MS для DBS [42]	PEth 16:0/18:1 PEth 18:1/18:1 PEth 16:0/16:0	Для PEth 16:0/18:1 и PEth 18:1/18:1 — 0.014 мкмоль/л (10 нг/мл) Для PEth 16:0/16:0 — 0.027 мкмоль/л (19 нг/мл)

нарушений у новорожденных детей, для мониторинга ВИЧ-инфекции и употребления наркотиков [43]. Данный метод не требует клинических условий, характеризуется меньшей инвазивностью и повышенной стабильностью образцов. При использовании ультра-высокоэффективной жидкостной хроматографии — tandemной масс-спектрометрии с электроспрейной ионизацией (UHPLC-ESI-MS/MS) LOQ для PEth 16:0/18:1 и PEth 18:1/18:1 составляет 10 нг/мл, а для PEth 16:0/16:0 — 19 нг/мл [42], что показывает сопоставимость результатов с анализом PEth в цельной крови. В таблице представлен краткий сравнительный анализ различных методик определения PEth.

Заключение

Таким образом, определение уровня PEth представляется наиболее объективным и точным методом диагностики злоупотребления алкоголем и мониторинга стабильности ремиссии. В тоже время, в сравнении с методом CDT, анализ PEth требует больших временных затрат, дорогостоящего оборудования и соответствующую квалификацию специалистов. По этой причине на данный момент массовый скрининг определения CDT является более доступным и экономически выгодным.

Список литературы

1. Parry C.D., Patra J., Rehm J.. Alcohol consumption and non-communicable diseases: epidemiology and policy implications. *Addiction* 2011; 106: 1718-24.
2. Greenfield T.K., Ye Y., Kerr W., Bond J., Rehm J., Giesbrecht N. Externalities from alcohol consumption in the 2005 US National Alcohol Survey: implications for policy. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2009; 6: 3205-24.
3. Saunders J.B., Aasland O.G., Amundsen A., Grant M. Alcohol consumption and related problems among primary health care patients: WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption-I. *Addiction* 1993; 88: 349-362.
4. Bradley K.A., DeBenedetti A.F., Volk R.J., Williams E.C., Frank D., Kivlahan D.R. AUDIT-C as a brief screen for alcohol misuse in primary care. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2007; 31: 1208-1217.
5. Ewing J.A. Detecting alcoholism. The CAGE Questionnaire. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 1984; 252:1905-1907.
6. Walther L., de Bejczy A., Lof E., Hansson T., Andersson A., Guterstam J., Hammarberg A., Asanovska G., Franck J., Soderpalm B., Isaksson A.P. Phosphatidylethanol is Superior to Carbohydrate-Deficient Transferrin and γ -Glutamyltransferase as an Alcohol Marker and is a Reliable Estimate of Alcohol Consumption Level. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2015; 39(11): 2200-2208.
7. Jastrzebska I., Zwolak A., Szczyrek M., Wawryniuk A., Skrzydło-Radomska B., Daniluk J. Biomarkers of alcohol misuse: recent advances and future prospects. *Gastroenterology Review* 2016; 11 (2): 78-89.
8. Loomba R., Bettencourt R., Barrett-Connor E. Synergistic association between alcohol intake and body mass index with serum

alanine and aspartate aminotransferase levels in older adults: the rancho bernardo study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2009; 30(11-12): 1137-1149

9. Tavakoli H.R., Hull M., Michael Okasinski L. Review of current clinical biomarkers for the detection of alcohol dependence. *Innovations in Clinical Neuroscience* 2011; 8(3):26-33.
10. Conigrave K.M., Davies P., Haber P., Whitfield J.B. Traditional markers of excessive alcohol use. *Addiction* 2003; 98 (прил. 2):31-43.
11. Martensson O., Harlin A., Brandt R., Seppa K., Sillanaukee P. Transferrin isoform distribution: gender and alcohol consumption. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1997; 21(9): 1710-1715.
12. Schrock A., Thierauf A., Wurst F.M., Thon N., Weinmann W. Progress in monitoring alcohol consumption and alcohol abuse by phosphatidylethanol. *Bioanalysis* 2014; 6(17): 2285-94
13. Методические рекомендации «Диагностика, мониторинг хронического злоупотребления алкоголем и скрининг наиболее распространенных патологических состояний, обусловленных злоупотреблением». *Доступно по адресу: <http://c-d-t.ru/wp-content/uploads/2016/05/method-recomend.pdf>*
14. Walter H., Hertling I., Benda N., Konig B., Ramskogler K., Riegler A., Semler B., Zoghalmi A., Lesch O.M. Sensitivity and specificity of carbohydrate-deficient transferrin in drinking experiments and different patients. *Alcohol* 2001; 25(3): 189-194.
15. Niemela O. Biomarker-Based Approaches for Assessing Alcohol Use Disorders. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2016; 13(2):166
16. Wurst F.M., Thon N., Yegles M., Schrock A., Preuss U.W., Weinmann W. Ethanol metabolites: their role in the assessment of alcohol intake. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2015; 39: 2060-2072.
17. Alling C., Gustavsson L., Anggard E. An abnormal phospholipid in rat organs after ethanol treatment. *FEBS Letters* 1983; 152: 24-28.
18. Alling C., Gustavsson L., Mansson J.-E., Gunter B., Anggard E. Phosphatidylethanol formation in rat organs after ethanol treatment. *Biochimica et Biophysica Acta* 1984; 793: 119-122.
19. Hansson P., Caron M., Johnson G., Gustavsson L., Alling C. Blood phosphatidylethanol as a marker of alcohol abuse: levels in alcoholic males during withdrawal. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1997; 21: 108-110.
20. Varga A., Hansson P., Lundqvist C., Alling C. Phosphatidylethanol in blood as a marker of ethanol consumption in healthy volunteers: comparison with other markers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1998; 22: 1832-1837.
21. Isaksson A., Walther L., Hansson T., Andersson A., Alling C. Phosphatidylethanol in blood (B-PEth): a marker for alcohol use and abuse. *Drug Testing and Analysis* 2011; 3: 195-200.
22. Javors M.A., Hill-Kapturczak N., Roache J.D., Karns-Wright T.E., Dougherty D.M. Characterization of the Pharmacokinetics of Phosphatidylethanol 16:0/18:1 and 16:0/18:2 in Human Whole Blood After Alcohol Consumption in a Clinical Laboratory Study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2016; 40(6): 1228-34
23. Gnann H., Engelmann C., Skopp G., Winkler M., Auwarter V., Dresen S., Ferreiros N., Wurst F.M., Weinmann W. Identification of 48 homologues of phosphatidylethanol in blood by LC-ESI-MS/MS. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 2010; 396(7): 2415-23.
24. Nalesso A., Viel G., Cecchetto G., Mioni D., Pessa G., Favretto D., Ferrara S.D. Quantitative profiling of phosphatidylethanol molecular species in human blood by liquid chromatography high resolution mass spectrometry. *Journal of Chromatography A* 2011; 1218: 8423-8431.
25. Zheng Y., Beck O., Helander A. Method development for routine liquid chromatography-mass spectrometry measurement of the

alcohol biomarker phosphatidylethanol (PEth) in blood. *Clinica Chimica Acta* 2011; 412: 1428-1435.

26. Viel G., Boscolo-Berto R., Cecchetto G., Fais P., Nalesso A., Ferrara S.D. Phosphatidylethanol in blood as a marker of chronic alcohol use: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Molecular Sciences* 2012; 13: 14788-14812.

27. Aradottir S., Moller K., Alling C. Phosphatidylethanol formation and degradation in human and rat blood. *Alcohol and Alcoholism* 2004; 39(1): 8-13.

28. Schrock A., Thierauf-Emberger A., Schurch S., Weinmann W. Phosphatidylethanol (PEth) detected in blood for 3 to 12 days after single consumption of alcohol—a drinking study with 16 volunteers. *International Journal of Legal Medicine* 2016. Доступно по: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00414-016-1445-x>

29. Gnann H., Weinmann W., Thierauf A. Formation of phosphatidylethanol and its subsequent elimination during an extensive drinking experiment over 5 days. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2012; 36: 1507-1511.

30. Varga A., Hansson P., Johnson G., Alling C. Normalization rate and cellular localization of phosphatidylethanol in whole blood from chronic alcoholics. *Clinica Chimica Acta* 2000; 299: 141-150.

31. Wurst F.M., Thon N., Aradottir S., Hartmann S., Wiesbeck G.A., Lesch O., Skala K., Wolfersdorf M., Weinmann W., Alling C. Phosphatidylethanol: normalization during detoxification, gender aspects and correlation with other biomarkers and self-reports. *Addiction Biology* 2010; 15: 88-95.

32. Hartmann S., Aradottir S., Graf M., Wiesbeck G., Lesch O., Ramskogler K., Wolfersdorf M., Alling C., Wurst F.M. Phosphatidylethanol as a sensitive and specific biomarker—comparison with gamma glutamyl transpeptidase, mean corpuscular volume and carbohydrate-deficient transferrin. *Addiction Biology* 2007; 12: 81-84.

33. Hannuksela M.L., Liisanantti M.K., Nissinen A.E., Savolainen M.J. Biochemical markers of alcoholism. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2007; 45: 953-961.

34. Aradottir S., Asanovska G., Gjerss S., Hansson P., Alling C. Phosphatidylethanol (PEth) concentrations in blood are correlated to reported alcohol intake in alcohol dependent patients. *Alcohol and Alcoholism* 2006; 41: 431-437.

35. Stewart S.H., Reuben A., Brzezinski W.A., Koch D.G., Basile J., Randall P.K., Miller P.M. Preliminary evaluation of phosphatidylethanol and alcohol consumption in patients with liver disease and hypertension. *Alcohol and Alcoholism* 2009; 44: 464-467

36. Aradottir S., Seidl S., Wurst F.M., Jonson B., Alling C. Phosphatidylethanol in human organs and blood: a study on autopsy material and influences by storage conditions. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2004b; 28: 1718-1723.

37. Helander A., Hansson T. National harmonization of the alcohol biomarker PEth. *Lakartidningen* 2013; 110: 1747-1748.

38. Cabarcos P., Alvarez I., Tabernero M.J., Bermejo A.M. Determination of direct alcohol markers: a review. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 2015; 407(17): 4907-25

39. Kwak H.S., Han J.Y., Ahn H.K., Kim M.H., Ryu H.M., Kim M.Y., Chung H.J., Cho D.H., Shin C.Y., Velazquez-Armenta E.Y., Nava-Ocampo A.A. Blood levels of phosphatidylethanol in pregnant women reporting positive alcohol ingestion, measured by an improved LC-MS/MS analytical method. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)* 2012; 50(10): 886-91

40. Faller A., Richter B., Kluge M., Koenig P., Seitz H., Thierauf A., Gnann H., Winkler M., Mattern R., Skopp G. LC-MS/MS analysis of phosphatidylethanol in dried blood spots versus conventional blood specimens. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 2011; 401(4): 1163-1166

41. Jones J., Jones M., Plate C., Lewis D. The detection of 1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphoethanol in human dried blood spots. *Analytical Methods* 2011; 3(5): 1101-1106

42. Kummer N., Ingels A.S., Wille S.M., Hanak C., Verbanck P., Lambert W.E., Samyn N., Stove C.P. Quantification of phosphatidylethanol 16:0/18:1, 18:1/18:1, and 16:0/16:0 in venous blood and venous and capillary dried blood spots from patients in alcohol withdrawal and control volunteers. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 2016; 408(3): 825-38

43. Stove C.P., Ingels A.S., De Kesel P.M., Lambert W.E. Dried blood spots in toxicology: from the cradle to the grave? *Critical Reviews in Toxicology* 2012; 42(3): 230-243.

PHOSPHATIDYLETHANOL AS THE NEW ALCOHOL ABUSE BIOMARKER

Petukhov A.E.^{1,2}, Nadezhdin A.V.¹, Bogstrand S.T.³, Bryun E.A.¹, Ramenskaia G.V.², Koshkina E.A.¹, Melnik E.V.², Smirnov A.V.¹, Tetenova E.Y.¹

1 — Moscow Research and Practical Centre for Narcology of the Department of Public Health
Moscow, Russia

2 — I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Moscow, Russia

3 — Oslo University Hospital
Oslo, Norway

For correspondence: *Nadezhdin Alexey*; e-mail: aminazin@inbox.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received: 15.12.2016

The article deals with the problem of alcohol abuse laboratory diagnosis by different biomarkers. Both traditional indirect biomarkers, such as carbohydrate-deficient transferrin (CDT), γ -glutamyltransferase (GGT), mean corpuscular volume (MCV), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and direct biomarkers of alcohol abuse, such as ethyl glucuronide (EtG) and phosphatidylethanol (PEth), are discussed in this article. Among other biomarkers phosphatidylethanol is considered to be the most promising one due to its high specificity and sensitivity.

Keywords: alcohol abuse, alcohol intake biomarkers, phosphatidylethanol