

1(81) `2023

YAKUT MEDICAL JOURNAL

ISSN 1813-1905 (print)

ISSN 2312-1017 (online)



ЯКУТСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ  
ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ  
ЯКУТСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА  
КОМПЛЕКСНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ПРОБЛЕМ

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А.В. Казанцева, Ю.Д. Давыдова, Г.Г. Фасхутдинова,  
Р.Ф. Еникеева, Ю.Ю. Федорова, А.Э. Гареева,  
А.Р. Асадуллин, А.В. Михайлова, Р.Г. Валинуров,  
Э.К. Хуснутдинова

## ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ДЛИНА ТЕЛОМЕРНЫХ ПОВТОРОВ У ЛИЦ С ХРОНИЧЕСКИМ АЛКОГОЛИЗМОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК

DOI 10.25789/YMJ.2023.81.01

УДК 57.049:575.21:616.89:576.313.3

Целью настоящего исследования являлась проверка гипотезы об ассоциации более короткой относительной длины теломерных повторов (ОДТП) с манифестацией хронического алкоголизма с учетом клинико-анамнестических характеристик. Был обнаружен статистически значимый эффект возраста в общей группе лиц с алкогольной зависимостью и отдельно среди мужчин на вариации ОДТП. Из изученных клинико-анамнестических характеристик возраст манифестации абстинентного синдрома был негативно связан с ОДТП.

**Ключевые слова:** алкоголизм, теломеры, клеточное старение, аллостатическая нагрузка, биомаркеры, клинико-анамнестические характеристики.

The present study aims to examine for the hypothesis on the association of shorter relative telomere length (RTL) with chronic alcohol addiction accounting for the clinical and anamnestic characteristics. We identified statistically significant effect of age on variance in RTL in the total sample and separately in men with alcohol dependence. Among the examined clinical and anamnestic parameters, the age at onset of withdrawal syndrome negatively affected RTL.

**Keywords:** alcohol addiction, telomeres, cell aging, allostatic load, biomarkers, clinical and anamnestic characteristics.

**Введение.** Теломеры являются гетерохроматиновыми структурами, расположенными на концах хромосом и состоящими из тандемных повторов 5'-TTAGGG-3'. Эти структуры защищают концы хромосом от слияния и дегградации, таким образом поддерживая их целостность и стабильность, и играют ключевую роль в процессах клеточного старения [18]. Недавние исследования продемонстрировали влияние ряда

средовых факторов, включая стресс различной природы, на изменение длины теломер у человека в динамике. Тем не менее причинно-следственные связи между воздействием негативных средовых факторов и изменением длины теломер к настоящему времени остаются не до конца изученными. Наряду с индивидуальными вариациями в количестве теломерных повторов, обусловленных влиянием возраста [9], половыми и этническими различиями [3], неблагоприятной окружающей обстановкой [10], хронический прием алкоголя вызывает значительный стресс в биологических системах, приводя к излишней аллостатической нагрузке [12].

В течение последних десятилетий для изучения генетических предикторов алкогольной зависимости и анти-социального поведения применялся гено-кандидатный подход [1, 2, 19, 17], полногеномный анализ ассоциаций (GWAS) [14], оценка эпигенетических изменений [7, 8]. Наряду с этими методами в последние годы существенную актуальность приобрела оценка длины теломерных повторов в периферических тканях у лиц с различными психическими расстройствами [6, 11, 12]. Исследования, проведенные на клеточных линиях человека, демонстрируют, что употребление

алкоголя даже в умеренных количествах в течение одной недели приводит к укорочению теломер в разных типах клеток [18]. Аналогичный эффект наблюдался в случае воздействия ацетальдегида (промежуточного метаболита этанола) в той же концентрации, подтверждая токсичный эффект этого метаболита на клетки, приводящий к преждевременному «клеточному старению». Другие авторы также свидетельствуют об изменениях в экспрессии генов, связанных с поддержанием длины теломер (включая гены шелтеринового комплекса), в зависимости от длительности воздействия этанола на эмбриональные стволовые клетки человека и его концентрации [5]. Тем не менее опубликованные данные в отношении влияния хронического приема алкоголя на изменение относительной длины теломерных повторов (ОДТП) являются неоднозначными. В частности, сообщается как об укорочении длины теломер у лиц с зависимостью от психоактивных веществ (ПАВ) [6, 16], так и об отсутствии такой ассоциации [11, 20]. Эта неоднозначность может быть связана с различиями в тяжести клинической симптоматики (в частности, наличия острого алкогольного психоза, делирия) в выборках лиц с алкогольной зависимостью. Несмотря на исследования ОДТП, учи-

Институт биохимии и генетики – обособл. структур. подразделение Уфимского ФИЦ РАН: **КАЗАНЦЕВА Анастасия Валерьевна** – к.б.н., с.н.с.; с.н.с. Уфимского университета науки и технологий (УУНТ), kazantsa@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3744-8058, **ДАВЫДОВА Юлия Дмитриевна** – к.б.н., м.н.с.; м.н.с. УУНТ, **ЕНИКЕЕВА Рената Фануровна** – к.б.н., н.с.; н.с. УУНТ, **ФЕДОРОВА Юлия Юрьевна** – к.б.н., с.н.с.; с.н.с. УУНТ, **ГАРЕЕВА Анна Эмировна** – д.б.н., с.н.с., **ХУСНУТДИНОВА Эльза Камилевна** – д.б.н., проф., чл.-корр. РАО, директор Института; зав. кафедрой УУНТ, ORCID ID: 0000-0003-2987-3334; **ФАСХУТДИНОВА Гульназ Габдулахатовна** – к.б.н., эмбриолог ООО «Центр медицинских технологий», г. Уфа; **АСАДУЛЛИН Азат Раилевич** – д.м.н., проф. УУНТ; **МИХАЙЛОВА Анна Владимировна** – магистр, инженер-исслед. УУНТ; **ВАЛИНУРОВ Ринат Гаянович** – д.м.н., проф. Башкирского государств. медицин. ун-та.

тывающие, наряду с алкогольной зависимостью, коморбидность другими ПАВ [12], к настоящему времени работ, оценивающих роль клинико-анамнестических показателей на ОДТП у лиц с хроническим алкоголизмом (ХА), не проводилось.

В связи с вышеизложенным, целью настоящего исследования являлся анализ индивидуальных вариаций ОДТП у лиц с алкогольной зависимостью с учетом клинико-анамнестических характеристик.

**Материалы и методы исследования.** В исследование были включены пациенты с диагнозом «хронический алкоголизм II стадии» (МКБ-10) (N = 272, 12% женщин) разной этнической принадлежности (134 русских, 112 татар, 26 индивидов смешанной этнической принадлежности). Средний возраст выборки пациентов составлял  $45,54 \pm 11,08$  года. В контрольную группу (N = 254, 12% женщин) были включены психически здоровые индивиды, не состоявшие на учете у психиатра и отрицавшие наличие у себя наследственной отягощенности по психическим заболеваниям. Контрольная выборка соответствовала по возрасту (средний возраст  $42,08 \pm 15,68$  года), полу и этнической принадлежности (150 русских, 107 татар и 15 лиц смешанного этнического происхождения) выборке пациентов. От всех обследованных лиц было получено информированное согласие на участие в исследовании после ознакомления с процедурой эксперимента. Данное исследование было одобрено локальным биоэтическим комитетом Института биохимии и генетики УФИЦ РАН.

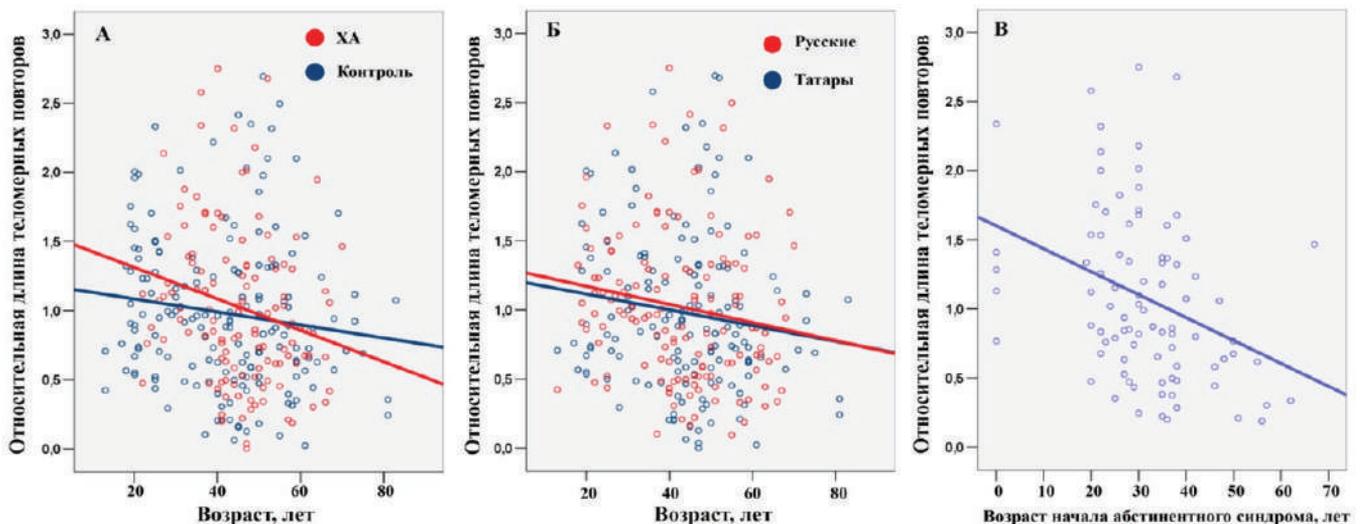
Сбор биологического материала

(периферической крови) осуществлялся в 2009-2010 гг. с последующим выделением ДНК методом фенольно-хлороформной экстракции. Количественный анализ ОДТП выполнялся с помощью ПЦР в реальном времени на амплификаторе «CFX96» («BioRad», США) с использованием интеркалирующего флуоресцентного красителя IQ SYBR Green Supermix («BioRad», США). Для ПЦР применялись пары праймеров, подобранные к теломерному региону (T) и к однокопийному гену бета-глобину (*HGB*) как к консервативному гену (S) [4]. Для каждого образца, амплифицированного в трех технических повторах, вычислялось среднее значение порогового цикла (Ct) для каждого образца для консервативного гена и теломерного региона. Образцы, продемонстрировавшие различия в численном выражении значения Ct между техническими репликами более чем на 30%, исключались из анализа. Смесь ДНК нескольких индивидов (пул ДНК) использовалась в качестве контрольного образца в каждом запуске реакции (воспроизводимость более 98%).

Вычисление ОДТП для каждого индивида проводилась по методике, основанной на формуле  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  и описанной ранее [10]. С этой целью вычислялись разница пороговых циклов для теломерного и контрольного ПЦР и относительное количество теломерных повторов в геноме (T/S) по формуле  $T/S = 2^{-\Delta\Delta Ct}$ , где  $\Delta\Delta Ct = (Ct_T(\text{образца}) - Ct_S(\text{пула ДНК})) - (Ct_T(\text{образца}) - Ct_S(\text{пула ДНК}))$ . Относительное количество теломерных повторов в геноме (T/S) пропорционально  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  и длине теломер в анализируемом образце.

Статистическая обработка результатов включала серию множественных линейных регрессионных анализов, в которых в качестве зависимой переменной выступали значения ОДТП, в то время как статус (принадлежность к группе пациентов или к контрольной группе), возраст испытуемого, половая и этническая принадлежность, возраст появления абстинентного синдрома и первой пробы алкоголя, семейная отягощенность психическими расстройствами, количество госпитализаций в анамнезе, количество черепно-мозговых травм в преморбиде выступали в качестве независимых предикторов. В случае выявления статистически значимого эффекта предиктора, наряду со значением регрессионного коэффициента ( $\beta$ ), был указан стандартизованный коэффициент ( $\beta_{\text{станд}}$ ). Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Статистическая обработка и визуализация полученных данных проводились в среде R v.4.1.2.

**Результаты и обсуждение.** В рамках настоящего исследования проведен линейный регрессионный анализ с включением половой принадлежности и возраста в качестве ковариат. Был обнаружен статистически значимый эффект возраста (с повышением возраста наблюдалось ускоренное укорочение ОДТП) в общей группе ( $\beta = -0,006$ ,  $\beta_{\text{станд}} = -0,153$ ,  $P = 0,009$ ) и отдельно в группе мужчин ( $\beta = -0,005$ ,  $\beta_{\text{станд}} = -0,143$ ,  $P = 0,026$ ) на укорочение ОДТП (табл. 1). Ввиду немногочисленности выборки женщин, отдельно в данной группе статистическая обработка не проводилась. Корреляционный анализ также выявил наличие



Зависимость относительной длины теломерных повторов от возраста в группе пациентов с ХА и контрольной группе (а), у индивидов разной этнической принадлежности (б), от возраста манифестации абстинентного синдрома в группе пациентов с ХА (в)

отрицательной корреляции между укорочением ОДТП и возрастом испытуемого ( $r = -0,178$ ,  $P < 0,01$ ). При проведении аналогичных анализов отдельно в группах пациентов и контрольной группе было показано, что статистически значимый эффект возраста (с повышением возраста наблюдается укорочение ОДТП) на снижение длины теломер характерен только для группы больных ХА ( $\beta = -0,011$ ,  $\beta_{\text{станд}} = -0,217$ ,  $P = 0,017$ ), в то время как в группе контроля отмечалась лишь тенденция к негативной зависимости между этими двумя показателями ( $\beta = -0,005$ ,  $\beta_{\text{станд}} = -0,133$ ,  $P = 0,086$ ). При разделении выборки на основании этнической принадлежности была обнаружена тенденция к возрастзависимому укорочению теломер как среди русских ( $\beta = -0,007$ ,  $P = 0,056$ ), так и в группе татар ( $\beta = -0,006$ ,  $P = 0,084$ ), что указывает на отсутствие значимого влияния этнической принадлежности на снижение

ОДТП. Таким образом, более резкое и статистически значимое укорочение ОДТП с увеличением возраста характерно для больных алкоголизмом по сравнению со здоровыми донорами вне зависимости от этнической принадлежности (рисунок, а). Полученные данные согласуются с опубликованными ранее о возрастзависимом снижении ОДТП как у лиц с психопатологиями [9], так и у здоровых индивидов [10], свидетельствуя об увеличении аллостатической нагрузки.

Связь более коротких теломер с наличием негативного систематического воздействия этанола на организм не была подтверждена, поскольку не было выявлено статистически значимых различий в показателях ОДТП между группой больных алкоголизмом и контрольной группой, как в общей выборке ( $\beta = 0,024$ ,  $P = 0,703$ ), так и отдельно у мужчин ( $\beta = 0,010$ ,  $P = 0,888$ ) (табл. 1). Поскольку ранее сообщалось

об относительном снижении длины теломер у индивидов европейского происхождения по сравнению с другими этническими группами [3], был проведен анализ отдельно среди лиц русской и татарской этнической принадлежности в исследуемой выборке. Тем не менее стратификационный анализ также не продемонстрировал связи между ОДТП и наличием или отсутствием алкогольной зависимости как среди русских ( $\beta = 0,045$ ,  $P = 0,634$ ), так и в группе татар ( $\beta = 0,032$ ,  $P = 0,739$ ) (рисунок, б).

К настоящему времени не опубликовано систематического мета-анализа, позволяющего сделать однозначный вывод о наличии связи между длиной теломер и наличием алкогольной зависимости. Тем не менее есть данные об ассоциации чрезмерного употребления алкоголя в середине жизни с укорочением теломер в старости [6]. Однако в настоящей работе

Таблица 1

**Множественный регрессионный анализ, выявляющий эффект ряда предикторов и клиничко-anamnestических характеристик на индивидуальные вариации в ОДТП в общей выборке, среди мужчин и пациентов с хроническим алкоголизмом**

Группа	Предиктор	Реф. группа	Модель 1		Модель 2		Модель 3		Модель 4	
			$\beta_{\text{станд}}$	p-value	$\beta_{\text{станд}}$	p-value	$\beta_{\text{станд}}$	p-value	$\beta_{\text{станд}}$	p-value
Общая выборка	Своб. коэф.	-	1,266	<0,001	0,976	<0,001	1,202	<0,001	1,408	<0,001
	Статус	контроль	-	-	0,022	0,703	-	-	0,054	0,353
	Пол	мужчины	-	-	-	-	-0,120	<b>0,033</b>	-0,103	0,080
	Возраст	-	-0,153	<b>0,009</b>	-	-	-	-	-0,144	<b>0,016</b>
	P-value модели			<b>0,009</b>		0,703		<b>0,033</b>		<b>0,013</b>
Скорр, r <sup>2</sup>			0,023		<0,001		0,014		0,037	
Мужчины	Своб. коэф.	-	1,263	<0,001	1,010	<0,001	1,202	<0,001		
	Статус	контроль	-	-	0,009	0,888	0,042	0,512		
	Возраст	-	-0,143	<b>0,026</b>	-	-	-0,149	<b>0,022</b>		
	P-value модели			<b>0,026</b>		0,888		0,068		
Скорр, r <sup>2</sup>			0,020		<0,001		0,022			
Пациенты с ХА	Своб. коэф.	-	1,601	<0,001	1,082	<0,001	1,713	<0,001	1,603	<0,001
	Пол	мужчины	-	-	-	-	-	-	-0,052	0,659
	Возраст	-	-	-	-	-	-	-	0,060	0,747
	Этнос	татары	-	-	-	-	-	-	0,022	0,849
	Сем. отяг.	нет	-	-	-	-	-	-	0,051	0,659
	Нач. алк.	-	-	-	-	-	-	-	0,065	0,729
	Возр. абст	-	-0,343	<b>0,001</b>	-	-	-0,361	<b>0,001</b>	-0,408	<b>0,039</b>
	Число госп.	0	-	-	-0,151	0,129	-0,211	<b>0,047</b>	-0,275	<b>0,046</b>
	ЧМТ	0	-	-	-	-	-	-	-0,008	0,947
P-value модели			<b>0,001</b>		0,129		<b>0,001</b>		0,172	
Скорр, r <sup>2</sup>			0,117		0,023		0,150		0,156	

Примечание. Своб. коэф. – свободный коэффициент в регрессионной модели; реф. группа – референсная группа для переменной; скорр. r<sup>2</sup> – скорректированный коэффициент детерминации;  $\beta_{\text{станд}}$  – стандартизованный коэффициент регрессии; сем. отяг. – семейная отягощенность психопатологиями; нач. алк. – возраст первой пробы алкоголя; возр. абст. – возраст начала абстинентного синдрома; число госп. – число госпитализаций в анамнезе; ЧМТ – количество черепно-мозговых травм в преморбиде. Статистически значимые различия выделены жирным шрифтом. Логистические регрессионные модели включали следующие предикторы в общей выборке: возраст (Модель 1); статус (наличие/отсутствие хронического алкоголизма) (Модель 2); половую принадлежность (Модель 3); возраст, статус, пол (Модель 4). Предикторами в группе пациентов с ХА являлись: возраст начала абстинентного синдрома (Модель 1); количество госпитализаций (Модель 2); возраст начала абстинентного синдрома и количество госпитализаций (Модель 3); возраст манифестации ХА и начала абстинентного синдрома, половая и этническая принадлежность, семейная отягощенность психопатологиями, возраст первой пробы алкоголя, наличие черепно-мозговых травм в преморбиде, число госпитализаций в анамнезе (Модель 4).

нам не удалось продемонстрировать различия в ОДТП между лицами с ХА и здоровыми донорами. Одно из возможных объяснений может быть связано с индивидуальными различиями в активности фермента ацетальдегиддегидрогеназы (ALDH2), ответственного за катализ ацетальдегида, а следовательно, за накопление токсичных продуктов распада этанола и их воздействие на клетки. В частности, одно из исследований демонстрирует, что негативная ассоциация между ОДТП и высоким уровнем употребления алкоголя наблюдается только в случае низкоактивной формы фермента ALDH2, связанной с наличием мутантного аллеля (генотипов С/Т или Т/Т локуса rs2074356) в одноименном гене [15]. Причем наибольший эффект такой ассоциации характерен для лиц более старшего возраста. В то же время средний уровень употребления алкоголя, наоборот, связан с увеличением ОДТП, но данная зависимость характерна только для носителей высокоактивного генотипа С/С локуса rs2074356 в гене *ALDH2* [15]. Кроме того укорочение теломер наблюдается у лиц с алкогольной зависимостью только в случае наличия у них генетически детерминированной высокоактивной формы алкогольдегидрогеназы (ADH) – фермента, участвующего в конвертации этанола в ацетальдегид [16]. Таким образом, литературные данные свидетельствуют о негативной связи между длиной теломер и употреблением высоких доз алкоголя только в случае токсичного воздействия продуктов деградации этанола (т.е. низкоактивной формы фермента ALDH2 и высокоактивной формы ADH). Аналогично полученным нами данным в отношении ассоциации ОДТП с употреблением алкоголя ряд зарубежных коллег также продемонстрировали отсутствие такой связи [20]. Стоит отметить, что недавнее крупномасштабное исследование, оценившее эффект суммарного показателя здорового образа жизни (включавшего умеренное употребление алкоголя) у более 420 тыс. индивидов из UK Biobank, продемонстрировало лишь его незначительный эффект (менее 0,2%) на индивидуальные вариации ОДТП [13]. Причем ассоциации ОДТП авторами не было выявлено ни с одним из проанализированных заболеваний. На клеточном уровне также было показано отсутствие значимого негативного воздействия этанола на клетки человека в долгосрочной перспективе, что объясняется регуляцией активности генов, связанных с поддер-

жанием длины теломер в клетках. В частности, в случае кратковременного (3 сут.) воздействия этанола на эмбриональные стволовые клетки человека наблюдалось снижение экспрессии шести генов, кодирующих субъединицы шелтеринового комплекса, в то время как более длительное воздействие (7-14 сут.) было связано с восстановлением экспрессии этих генов и с отсутствием этанолзависимого укорочения теломер [5].

Кроме того, нами была осуществлена оценка связи возраста манифестации абстинентного синдрома и первой пробы алкоголя, семейной отягощенности психическими расстройствами, количеством госпитализаций в анамнезе и черепно-мозговых травм в преморбиде с индивидуальными различиями в ОДТП у лиц с алкогольной зависимостью. Информация по изученным характеристикам в группе лиц с ХА представлена в табл. 2. При включении всех характеристик в модель статистически значимый негативный эффект на ОДТП был продемонстрирован в отношении возраста появления абстинентного синдрома ( $\beta = -0,017$ ,  $\beta_{\text{станд}} = -0,343$ ,  $P=0,001$ ): укорочение ОДТП было характерно для лиц с более поздним возрастом манифестации абстинентного синдрома (табл. 1, рисунок, в). В то же время пол ( $\beta = -0,083$ ,  $P = 0,659$ ), этническая принадлежность ( $\beta = 0,027$ ,  $P = 0,849$ ), наличие семейной отягощенности психопатологиями ( $\beta = 0,065$ ,  $P = 0,659$ ), возраст первой пробы алкоголя ( $\beta = 0,004$ ,  $P = 0,729$ ), наличие черепно-мозговых травм в

преморбиде ( $\beta = -0,002$ ,  $P=0,947$ ), число госпитализаций в анамнезе ( $\beta = -0,027$ ,  $P=0,129$ ) не оказывало значимого влияния на ОДТП среди пациентов (табл. 1). Корреляционный анализ продемонстрировал наличие положительной связи между возрастом пациента с ХА и возрастом манифестации абстинентного синдрома ( $r = 0,603$ ,  $P < 0,001$ ) и количеством госпитализаций ( $r = 0,274$ ,  $P = 0,006$ ), а также возрастом первой пробы алкоголя и возрастом манифестации абстинентного синдрома ( $r = 0,749$ ,  $P < 0,001$ ). В то же время корреляции между возрастом появления абстинентного синдрома и числом госпитализаций обнаружено не было ( $r = -0,160$ ,  $P = 0,148$ ).

Полученные нами результаты более резкого снижения ОДТП у больных с хроническим алкоголизмом могут быть связаны с токсическим действием ацетальдегида [15], вызывающим ускорение клеточного старения организма. В свою очередь, наблюдаемая дифференциация по длине теломер в зависимости от возраста появления острого алкогольного психоза (на фоне абстинентного синдрома), характеризуемая снижением длины теломер у лиц с более поздним возрастом абстинентного синдрома, скорее всего, объясняется положительной корреляцией между возрастом манифестации абстинентного синдрома и возрастом испытуемого. Данная зависимость логично согласуется с длительностью негативного влияния этанола на организм. Мы не смогли выявить статистически значимые закономерности с учетом

Таблица 2

Средний уровень ОДТП в зависимости от изученных клинико-анамнестических характеристик пациентов с ХА

Параметр	Среднее±СО*	Параметр	Среднее±СО*
Пол		Количество черепно-мозговых травм	
Мужчины (N = 239)	1,02±0,60	0	1,01±0,59
Женщины (N = 33)	0,89±0,48	1	0,99±0,57
		≥2	1,03±0,69
Этническая принадлежность		Возраст	45,54±11,08
Русские (N = 150)	1,04±0,53		
Татары (N = 107)	0,99±0,62	Возраст первой пробы алкоголя	30,09±11,45
Наличие семейной психопатологии			
да (N = 106)	1,16±0,63		
нет (N = 166)	0,96±0,53		
Число госпитализаций		Возраст начала абстинентного синдрома	31,40±12,68
1	1,28±0,48		
2	0,83±0,51		
≥3	0,91±0,66		

\*Указано среднее ± стандартное отклонение. Для ряда количественных переменных (возраст респондента, возраст первой пробы, возраст начала абстинентного синдрома) указаны значения переменной, а не среднее значение ОДТП.

количества черепно-мозговых травм в преморбиде и числа госпитализаций, семейной отягощенности психопатологиями, более ранним возрастом первой пробы алкоголя. К настоящему времени нет опубликованных данных об ассоциации длины теломер с тяжестью клинической симптоматики при алкогольной зависимости. Однако стоит отметить одну из работ, в которой сообщается о тенденции к снижению длины теломер у лиц с хроническим алкоголизмом с коморбидным злоупотреблением кокаином [12]. Причем в рамках оценки повышения аллостатической нагрузки авторами было продемонстрировано, что хронический прием алкоголя наряду с длительностью кокаиновой зависимости, более старший возраст и снижение ОДТП являлись предикторами снижения когнитивного функционирования. В другой работе аналогично нашим отрицательным результатам сообщается об отсутствии ассоциации ОДТП с наличием даже длительного воздействия сильных психоактивных веществ (метамfetамина), обусловленного этим воздействием психоза и абстинентного синдрома [11]. Таким образом, полученные нами и опубликованные данные не подтверждают изменений в ОДТП, связанных с коморбидностью другими ПАВ и клинико-anamнестическими характеристиками.

### Выводы

1) В результате исследования различных характеристик был выявлен статистически значимый негативный эффект возраста манифестации абстинентного синдрома на ОДТП, что объясняется позитивной корреляцией этого показателя с возрастом испытуемого.

2) Кроме того, согласуясь с литературными данными об укорочении длины теломер с возрастом, мы продемонстрировали резкое и статистически значимое укорочение ОДТП с повышением возраста у лиц с хроническим алкоголизмом вне зависимости от этнической принадлежности. Выявленная зависимость согласуется с представлениями о токсическом действии ацетальдегида и об увеличении аллостатической нагрузки с длительностью периода употребления алкоголя.

3) Несмотря на ассоциацию возраста манифестации абстинентного синдрома с укорочением длины теломер в группе пациентов, полученные нами данные свидетельствуют о незначительном эффекте таких клинико-anamнестических показателей, как

увеличение числа черепно-мозговых травм в преморбиде, семейная отягощенность психопатологиями, более ранний возраст первой пробы алкоголя, на ускорение клеточного старения организма.

*Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки РФ (№АААА-А16-116020350032-1) при частичной поддержке мегагрантов Правительства Российской Федерации (№075-15-2021-595) (в части статистической обработки результатов) и Правительства Республики Башкортостан (Договор № 1 от 2.12.2022) (в части проведения молекулярно-генетического анализа). Образцы ДНК взяты из ЦКП «Коллекция биологических материалов человека» ИБГ УФИЦ РАН, поддержанного Программой биоресурсных коллекций ФАНО России (№007-030164/2).*

### Литература

1. Анализ полиморфизма генов дофаминергической системы у больных алкоголизмом, якутов и чукчей по этнической принадлежности / Фасхутдинова Г.Г., Куличкин С.С., Матвеева Н.П. [и др.] // Медицинская генетика. 2008;7(4):1-9.
2. Analysis of dopaminergic system genes in patients with alcoholism from Yakut and Chukchi population / Faskhutdinova G.G., Kulichkin S.S., Matveeva N.P. [et al.] // Medical genetics. 2008;7(4):1-9.
3. Арзуманов Ю.Л., Кибитов А.О. Нейрофизиологические и генетические механизмы предрасположенности к наркологическим заболеваниям. –М.: Национальн. медицин. исслед. центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского, 2021. - 146 с.
4. Arzumanov Y.L., Kibitov A.O. Neurophysiological and genetic mechanisms of liability to drug diseases. - Moscow: V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, 2021. - 146 p.
5. An Integrative Review of Factors Associated with Telomere Length and Implications for Biobehavioral Research / Starkweather A.R., Alhaeeri A.A., Montpetit A. [et al.] // Nursing research. 2014;63(1):36–50. doi: 10.1097/NNR.0000000000000009
6. An Optimised Step-by-Step Protocol for Measuring Relative Telomere Length / Joglekar M.V., Satoor S.N., Wong W.K.M. [et al.] // Methods Protoc. 2020;3(2):27. doi: 10.3390/mps3020027.
7. Analysis of telomere length variation and Shelterin complex subunit gene expression changes in ethanol-exposed human embryonic stem cells / Moazzam M., Yim T., Kumaresan V. [et al.] // J. Psychiatr. Res. 2021;143:543-549. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.11.027.
8. Association between alcohol consumption in healthy midlife and telomere length in older men. The Helsinki Businessmen Study / Strandberg T.E., Strandberg A.Y., Saijonmaa O. [et al.] // Eur. J. Epidemiol. 2012;27(10):815-22. doi: 10.1007/s10654-012-9728-0.
9. Epigenetics of aggressive behavior // Mustafa R.N., Kazantseva A.V., Enikeeva R.F. [et al.] // Russian Journal of Genetics. 2019;55(9):1051-

1060. doi: 10.1134/S1022795419090096

8. Epigenome-wide association study of CpG methylation in aggressive behavior / Borinskaya S.A., Rubanovich A.V., Yankovsky N.K. [et al.] // Russian Journal of Genetics. 2021; 57(12): 1454-1460. doi: 10.1134/S1022795421120048

9. Genetic predisposition to advanced biological ageing increases risk for childhood-onset recurrent major depressive disorder in a large UK sample / Michalek J.E., Kepa A., Vincent J. [et al.] // J. Affect. Disord. 2017;213:207-213. doi: 10.1016/j.jad.2017.01.017

10. Individual differences in relative telomere length in mentally healthy subjects: the effect of TERT gene polymorphism and urban residency / Kazantseva A.V., Davydova Y.D., Enikeeva R.F. [et al.] Russian Journal of Genetics. 2022;58(9):1074-1084.

11. Leukocyte telomere length is not shortened in methamphetamine dependence or methamphetamine-induced psychosis but is increased following traumatic events / Rungnirundorn T., Krusong K., Kalayasiri R., Maes M. // World J. Biol. Psychiatry. 2022;1-9. doi: 10.1080/15622975.2021.2016957.

12. Measures of possible allostatic load in comorbid cocaine and alcohol use disorder: Brain white matter integrity, telomere length, and anti-saccade performance / Tannous J., Mwangi B., Hasan K.M. [et al.] // PLoS One. 2019;14(1):e0199729. doi: 10.1371/journal.pone.0199729.

13. Modifiable traits, healthy behaviours, and leukocyte telomere length: a population-based study in UK Biobank / Bountziouka V., Musicha C., Allara E. [et al.] // Lancet Healthy Longev. 2022;3(5):e321-e331. doi: 10.1016/S2666-7568(22)00072-1.

14. Multivariate analysis of 1.5 million people identifies genetic associations with traits related to self-regulation and addiction / Karlsson Linnér R., Mallard T.T., Barr P.B. [et al.] // Nat. Neurosci. 2021;24(10):1367-1376. doi: 10.1038/s41593-021-00908-3.

15. Shin C., Baik I. Associations Between Alcohol Consumption and Leukocyte Telomere Length Modified by a Common Polymorphism of ALDH2 // Alcohol. Clin. Exp. Res. 2016;40(4):765-71. doi: 10.1111/acer.13005.

16. Shortened telomeres in individuals with abuse in alcohol consumption / Pavanello S., Hoxha M., Dioni L. [et al.] // Int. J. Cancer. 2011;129(4):983-92. doi: 10.1002/ijc.25999.

17. The association study of polymorphic variants of hypothalamic-pituitary-adrenal system genes (AVPR1B, OXTR) and aggressive behavior manifestation: a focus on social environment / Kazantseva A.V., Davydova Y.D., Enikeeva R.F. [et al.] // Research Results in Biomedicine. 2021;7(3):232-244. doi: 10.18413/2658-6533-2021-7-3-0-3

18. The effect of ethanol on telomere dynamics and regulation in human cells / Harpaz T., Abumock H., Beery E. [et al.] // Cells. 2018;7(10):169. doi: 10.3390/cells7100169.

19. The role of oxytocin receptor (OXTR) gene polymorphisms in the development of aggressive behavior in healthy individuals / Davydova Y.D., Kazantseva A.V., Enikeeva R.F. [et al.] // Russian Journal of Genetics. 2020;56(9):1129-1138. doi: 10.1134/S1022795420090057

20. Weischer M., Bojesen S.E., Nordestgaard B.G. Telomere shortening unrelated to smoking, body weight, physical activity, and alcohol intake: 4,576 general population individuals with repeat measurements 10 years apart // PLoS Genet. 2014;10(3):e1004191. doi: 10.1371/journal.pgen.1004191.