

## Социально-возрастные аспекты информативности непрямых лабораторных маркеров употребления алкоголя

Дмитрий Георгиевич Новиков, Антон Васильевич Индутный\*,  
Наталья Львовна Самусева

Омский государственный медицинский университет, г. Омск, Россия

### Реферат

**Цель.** Сравнить диагностические возможности комплекса непрямых лабораторных маркеров употребления алкоголя — аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы, углевод-дефицитного трансферрина в зависимости от социально-возрастной группы обследуемых.

**Методы исследования.** У социально-адаптированных представителей молодежи (18–25 лет, 201 человек) и взрослых (35–50 лет, 121 человек) в сыворотке крови стандартными биохимическими методами определяли активность ферментов, уровень углевод-дефицитного трансферрина — методом капиллярного электрофореза. С помощью анкет-опросников проводили тестирование в отношении подверженности злоупотреблению алкоголем. При оценке различий использовали непараметрические критерии статистической значимости.

**Результаты.** В молодежной группе не обнаружено ассоциированных с уровнем потребления алкоголя различий по активности ферментов ( $p=0,911$  — для аланинаминотрансферазы;  $p=0,669$  — для аспартатаминотрансферазы;  $p=0,303$  — для гамма-глутамилтранспептидазы). В группе взрослых лиц, злоупотребляющих алкоголем, активность гамма-глутамилтранспептидазы была значимо выше ( $p=0,021$ ), но при этом у части представителей этой группы индивидуальные значения активности данного фермента укладывались в популяционный референтный интервал. Различий в уровне углевод-дефицитного трансферрина, связанных с объемом и частотой потребления алкоголя, в молодежной группе показано не было ( $p=0,348$ ), а все индивидуальные значения относились к области референтного интервала. В группе взрослых лиц был обнаружен более высокий уровень этого показателя при употреблении спиртных напитков часто и в высоких дозах ( $p=0,019$ ), однако диагностический порог злоупотребления алкоголем был достигнут только у 2 обследуемых.

**Вывод.** Непрямые лабораторные маркеры алкоголизации не обладают достаточной диагностической значимостью для скрининга злоупотребления алкоголем у молодых и взрослых социально-адаптированных лиц. Информативность применения углевод-дефицитного трансферрина может оказаться достаточной при переходе от применения единого популяционного критерия интерпретации к использованию соответствующего определенной социально-возрастной группе диагностического порога принятия решения.

**Ключевые слова:** алкоголизация, молодежь, возрастные особенности, лабораторные методы верификации.

**Для цитирования:** Новиков Д.Г., Индутный А.В., Самусева Н.Л. Социально-возрастные аспекты информативности непрямых лабораторных маркеров употребления алкоголя. *Казанский мед. ж.* 2018; 99 (6): 973–979. DOI: 10.17816/KMJ2018-973.

### Social and age-related aspects of informativeness of indirect laboratory markers of alcohol consumption

D.G. Novikov, A.V. Indutnyy, N.L. Samuseva  
Omsk State Medical University, Omsk, Russia

### Abstract

**Aim.** To compare the diagnostic capabilities of indirect laboratory markers of alcohol consumption — alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma-glutamyltranspeptidase and carbohydrate-deficient transferrin, depending on the social status and age group of the subjects.

**Methods.** The activity of enzymes were assessed in the blood serum of socially adapted young subjects (18–25 years, 201 people) and adults (35–50 years, 121 people) by standard biochemical methods, and the level of carbohydrate-deficient transferrin was determined by capillary electrophoresis. With the use of questionnaires, the subjects were tested for alcohol abuse. Non-parametric criteria of statistical significance were used to evaluate the difference.

**Results.** No differences in the activity of enzymes associated with the level of alcohol consumption were found in the youth group ( $p=0.911$  for alanine aminotransferase,  $p=0.669$  for aspartate aminotransferase,  $p=0.303$  for gamma-glutamyltranspeptidase). Activity of gamma-glutamyltranspeptidase was significantly higher in adult group of alcohol abuse ( $p=0.021$ ), but individual values of enzyme activity of some subjects from this group fit into the population reference interval. Differences in the level of carbohydrate-deficient transferrin in the youth group, associated with the volume and frequency of alcohol consumption, were not revealed ( $p=0.348$ ), and all individual values were within the reference interval. In the adult group, values of this parameter were higher in high-dose alcohol drinkers ( $p=0.019$ ) but the diagnostic threshold of alcohol abuse was reached only in 2 subjects.

**Conclusion.** Indirect laboratory markers do not have sufficient diagnostic significance for screening of alcohol abuse among socially adapted young people and adults. Informativeness of carbohydrate-deficient transferrin may be sufficient if the diagnostic threshold corresponding to a definite social and age group replaces the standard population-established concentration limit.

**Keywords:** alcohol consumption, youth, age-depended features, laboratory methods of verification.

**For citation:** Novikov D.G., Indutnyy A.V., Samuseva N.L. Social and age-related aspects of informativeness of indirect laboratory markers of alcohol consumption. *Kazan medical journal*. 2018; 99 (6): 973–979. DOI: 10.17816/KMJ2018-973.

Несмотря на наметившуюся в России и мире тенденцию к снижению потребления алкоголя, процент злоупотребляющих им лиц остается по-прежнему довольно высоким [1]. Наряду с индивидуальным вредом здоровью злоупотребляющего алкоголем, подобного рода поведение сопряжено с существенными социально-экономическими рисками для окружающих. Злоупотребляющие алкоголем субъекты чаще совершают правонарушения, становятся виновниками дорожно-транспортных происшествий и производственных аварий. И если для констатации факта острой интоксикации этанолом имеются достаточно надежные лабораторные маркеры, позволяющие установить факт алкогольного опьянения по наличию в биологическом материале этилового спирта или продуктов его биотрансформации, то арсенал средств, предназначенных для установления хронического употребления алкоголя, весьма ограничен. Он представлен непрямыми маркерами употребления алкоголя, повышение уровня которых связано с токсическим воздействием алкоголя на организм. Среди них «классические» маркеры цитолиза гепатоцитов — аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ), а также более современный маркер — углевод-дефицитный трансферрин (CDT), отражающий нарушение процессов сиапирования у лиц, злоупотребляющих алкоголем [2]. Период их обнаружения значительно более длителен, чем период присутствия в биологических жидкостях этанола или его аддуктов, которые достаточно быстро

исчезают в фазе абстиненции. Но в то же время необходимость выявления злоупотребления алкоголем вне алкогольного эксцесса довольно высока. Нередко это требуется при приеме на обучение студентов вузов и ссузов профессиям, связанным с особым уровнем ответственности (например, студентов медицинских учебных заведений, специальных учебных заведений силовых ведомств и др.), при приеме на работу и регулярном обследовании сотрудников Министерства обороны, полиции, частных охранных предприятий, при выдаче документов на право ведения деятельности, сопряженной с повышенным риском (на право управления транспортными средствами, владения оружием) [3]. Перечисленные категории обследуемых представлены лицами самых разных возрастных групп, но чаще — лицами молодого и среднего возраста. Очевидно, что между данными группами имеются связанные с возрастом существенные биохимические отличия, особенности работы отдельных ферментных систем и обмена веществ в целом. Это касается и детоксикации этанола. Разработанные же в настоящее время диагностические тесты (непрямые маркеры) имеют унифицированные референтные значения для всех совершеннолетних лиц и не учитывают вероятные возрастные особенности в аспекте диагностической интерпретации результатов.

Цель настоящего исследования — сравнить диагностические возможности не прямых лабораторных маркеров употребления алкоголя — АЛТ, АСТ, ГГТ, CDT в зависимости от социально-возрастной группы обследуемых.

При проведении поперечного одномоментного исследования были сформированы две различные по социально-возрастному составу группы. Первая группа исследования «Молодежь» была представлена 201 студентом колледжа и специалитета ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава РФ, возраст участников — 18–25 лет. Во вторую исследуемую группу «Взрослые» вошли 112 человек в возрасте от 35 до 50 лет, потребители лабораторных услуг Академического центра лабораторной диагностики «ОмГМУ» Минздрава РФ (АЦЛД ОмГМУ, лицензия на осуществление медицинской деятельности № ФС-55-01-001429-16 от 17 августа 2016 г.). Половое соотношение групп примерно равно. Мужчины / женщины — 34,3 % и 65,7 % соответственно в группе «Молодежь», 39,3 % и 60,7 % в группе «Взрослые». Все перечисленные лица подтвердили, что участие в исследовании было добровольным. Каждый участник исследования получил индивидуальный номер, под которым он был зарегистрирован в лабораторно-информационной системе, что обеспечило анонимность участия. Критерием исключения явилось наличие острых и хронических заболеваний печени.

Выявление злоупотребления алкоголем проводили на основании ответов, полученных при использовании форм-опросников: CAGE, AUDIT [4]. Дополнительно в первой исследуемой группе применяли тест CRAFFT, адаптированный для целей анкетирования лиц в возрасте до 21 года [5]. При наличии диагностически положительного итога анкетирования хотя бы по одной из анкет участников исследования относили (в пределах своей группы) к подгруппе злоупотребляющих алкоголем, в иных случаях — к подгруппе не злоупотребляющих алкоголем. Опросники также позволили оценить объемы потребления алкоголя участниками исследования.

Взятие венозной крови и получение образцов сыворотки проводили в АЦЛД ОмГМУ в соответствии с установленными в организации требованиями к работе с биологическим материалом. Активность ферментов АЛТ, АСТ, ГГТ определяли при помощи соответствующих реактивов, произведенных компанией «Human» (Германия). Используемый анализатор — Labio 200 «Mindray» (Китайская народная республика). Уровень CDT (в процентах) определяли методом капиллярного электрофореза на автоматической станции Minicar «Sebia» (Франция).

Статистическую обработку и анализ данных проводили при помощи программного продукта Statistica 8.0. Распределение величин

отличалось от нормального. Статистическую значимость различий определяли с помощью критерия Манна — Уитни (U-критерия). Совпадение медианных значений двух независимых выборок принимали за нулевую гипотезу. Диагностическую значимость показателей оценивали с помощью ROC-анализа, который осуществляли в программной оболочке Easy-ROC V1.3. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез считали  $p=0,05$ .

В группе «Молодежь» активность ГГТ не различалась между злоупотребляющими и не злоупотребляющими алкоголем ( $p=0,303$ , табл. 1). Также не было показано различий активности аминотрансфераз (различия между активностью АЛТ —  $p=0,911$ ; АСТ —  $p=0,669$ ). При этом у подавляющего большинства исследуемых значения активности аминотрансфераз и ГГТ укладывались в границы референтного интервала. Так, активность аминотрансфераз превышала его верхнюю границу на 10 % только у 3 обследуемых, из которых только 1 показал положительные результаты анкетирования. Превышение верхней границы референтного интервала ГГТ как у злоупотребляющих, так и не злоупотребляющих алкоголем обследуемых из группы «Молодежь» обнаружено не было.

В группе «Взрослые» были обнаружены изменения лабораторных показателей иного характера. Активность гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) у злоупотребляющих алкоголем представителей этой группы была статистически значимо повышенной [6] (табл. 1). При этом активность ГГТ выходила за пределы референтных значений не только у злоупотребляющих алкоголем (32,0 %), но и у 16,1 % не злоупотребляющих. Различий активности аминотрансфераз, ассоциированных с уровнем употребления алкоголя в этой группе, так же как и в группе «Молодежь», обнаружено не было (табл. 1). Однако у 18,0 % злоупотребляющих алкоголем и 8,1 % не злоупотребляющих обследуемых из этой группы активность АЛТ выходила за пределы референтных значений, а у 10,0 % и 12,9 % соответственно — активность АСТ. Также нами было обнаружено, что если у злоупотребляющих алкоголем лиц сывороточная активность ГГТ превышает 55 МЕ/л (верхняя граница референтного интервала), то более высокой оказывается и активность аминотрансфераз. Такого явления не наблюдалось среди не злоупотребляющих алкоголем лиц ( $p=0,034$ ). В целом активность АЛТ и ГГТ была выше в группе «Взрослые», в сравнении с группой «Молодежь», независимо от уровня

Таблица 1. Активность аминотрансфераз и ГГТ в исследуемых группах

Показатели	Группы		n	min	LQ	Me	HQ	max	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
АЛТ, U/l	«Взрослые»	ЗА	50	2,3	15,4	17,9	28,5	79,8	0,248	—
		не ЗА	62	6,7	12,5	15,2	25,6	99,6		—
	«Молодежь»	ЗА	48	0,4	4,6	8,0	11,1	39,5	0,911	<b>0,031</b>
		не ЗА	153	2,1	5,0	6,9	13,1	17,9		<b>0,014</b>
АСТ, U/l	«Взрослые»	ЗА	50	15,6	19,0	22,6	29,4	45,7	0,862	—
		не ЗА	62	13,8	19,8	22,1	24,6	53,0		—
	«Молодежь»	ЗА	48	4,1	12,5	16,4	20,1	39,6	0,669	0,068
		не ЗА	153	7,9	13,2	17,1	18,8	26,3		0,085
ГГТ, U/l	«Взрослые»	ЗА	50	21,7	31,8	47,8	91,0	129,9	<b>0,021</b>	—
		не ЗА	62	11,6	22,4	32,3	49,6	78,2		—
	«Молодежь»	ЗА	48	3,9	11,2	12,9	16,9	39,3	0,303	<b>0,011</b>
		не ЗА	153	6,7	11,7	14,4	17,5	24,4		<b>0,032</b>

Примечание: ЗА — злоупотребляющие алкоголем, не ЗА — не злоупотребляющие алкоголем; min — минимальное значение, LQ — нижний (25-й) квантиль, Me — медиана, HQ — верхний (75-й) квантиль, max — максимальное значение; p<sub>1</sub> — статистическая значимость различий по показателям между подгруппами ЗА и не ЗА соответствующей группы; p<sub>2</sub> — статистическая значимость различий со значением в соответствующей подгруппе группы «Взрослые».

употребления алкоголя. Статистически значимых различий активности АСТ между группами обнаружено не было.

Вероятно, обнаруженные изменения обусловлены развитием синдрома цитолиза гепатоцитов, в данном случае обусловленного этанол-индуцированным повреждением органа. С другой стороны, ГГТ также принимает минорное участие в детоксикации этанола, а при хроническом его поступлении развивается гиперпродукция фермента. Этим обосновано использование ГГТ в качестве маркера хронического употребления алкоголя [7]. Вместе с тем подобный эффект нами был выявлен только в группе «Взрослые», тогда как в группе «Молодежь» отсутствовали изменения активности ферментов АЛТ, АСТ и ГГТ. Вероятно, это можно объяснить наличием более высоких компенсаторных возможностей организма (в том числе к регенерации гепатоцитов) в этой возрастной группе.

В качестве другого возможного объяснения следует указать и на меньшую продолжительность воздействия этанола как токсического агента, поскольку стаж употребления алкогольных напитков в этой группе ниже, а употребление алкоголя молодежью, по данным других авторов, чаще носит не регулярный, а эпизодический характер [8]. Это согласуется с полученными нами результатами применения опросника AUDIT: значимых различий (в баллах анкеты) между группами по количеству алкоголя (дринков), употребляемого

респондентами (p=0,078), выявлено не было, но существенно меньшую частоту употребления алкоголя указали студенты (p=0,016).

Гиперферментемия в отношении ГГТ развивается при регулярном употреблении 40 г чистого этанола (или пропорционального объема напитков, содержащих этанол) у 15–20% злоупотребляющих алкоголем, а при употреблении 60 г этанола — у 30–50% [5]. Среди участников исследования, хотя и встречалось употребление алкоголя свыше 60 г за прием (у 32,1% в группе «Взрослые» и у 17,9% в группе «Молодежь»), но кратность употребления была значительно ниже. Как среди группы «Молодежь», так и среди обследуемых в группе «Взрослые» максимальная кратность употребления алкоголя в такой дозе составила 2–3 раза в неделю. Такой паттерн употребления алкоголя был обнаружен у 53,6% участников исследования в группе «Взрослые» и у 19,4% в группе «Молодежь».

Общепризнано, что классические маркеры систематического потребления этанола, такие как ГГТ, АЛТ, АСТ, не отвечают требованиям идеального маркера потребления этанола, который не должен изменяться при неалкогольных поражениях печени [7, 9], а специфичность и чувствительность данных тестов варьирует в широких пределах в зависимости от сопутствующей патологии. В качестве альтернативы этим маркерам рассматривается CDT [10]. При хроническом употреблении алкоголя нарушаются процессы прикрепления углеводных остатков к трансферрину, что

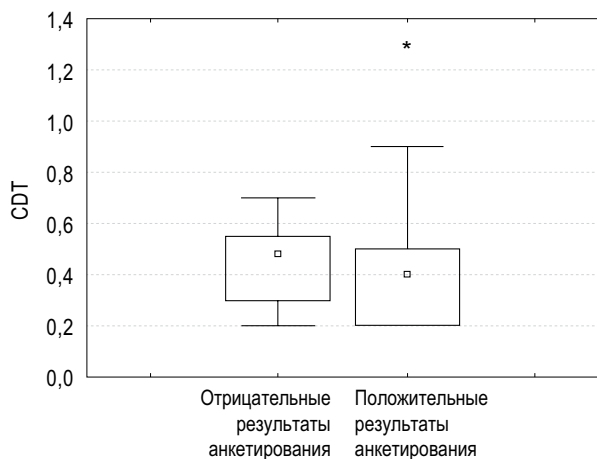


Рис. 1. Значимость CDT-теста для выявления злоупотребления алкоголем в группе «Молодежь»

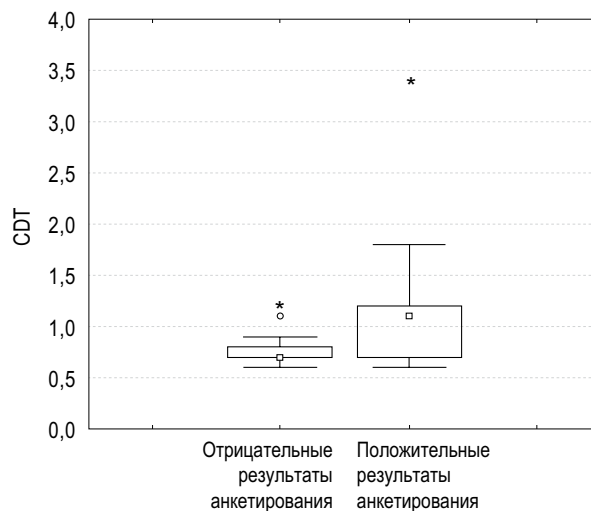


Рис. 2. Значимость CDT-теста для выявления злоупотребления алкоголем в группе «Взрослые»

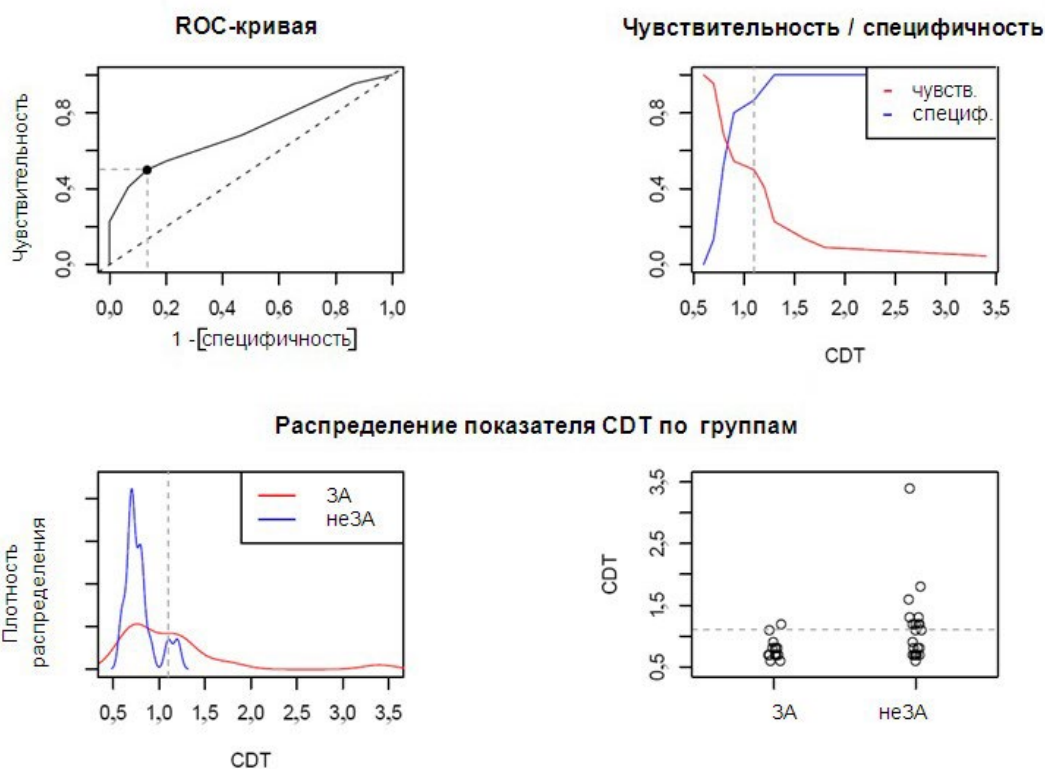


Рис. 3. ROC — анализ диагностической значимости CDT у обследуемой группы «Взрослые», исходя из требований к балансу чувствительности и специфичности лабораторного теста  
Примечание: ЗА — злоупотребляющие алкоголем, неЗА — не злоупотребляющие алкоголем.

приводит к формированию его углевод-дефицитной фракции, которая сохраняется в крови обследуемого и может быть выявлена на протяжении 2 недель с момента полного прекращения приема алкоголя (период полужизни трансферрина) [10]. Диагностическая чувствительность этого маркера составляет 60–70 %, специфичность — 80–90 % [11].

При определении CDT в группе «Молодежь» только у одного участника исследования, злоупотребляющего алкоголем, уровень CDT достигал 1,3 %, что можно расценивать как значение, входящее в «серую» популяционную зону показателя ( $1,3\% < \text{CDT} \leq 1,6\%$ ). Такой результат является сомнительным в отношении лабораторной диагностики злоупотребления алкоголем. Вместе с тем факт злоупотребления алкоголем считается подтвержденным при уровне  $\text{CDT} > 1,6\%$  вне зависимости от возраста обследуемого. Еще у 9 студентов, показавших положительные результаты анкетирования, значения CDT варьировали в пределах 0,7–0,9 %. Таким образом, они были численно выше медианы значений (медиана = 0,4) CDT у других обследованных нами лиц.

Однако статистически значимых различий в уровне CDT между злоупотребляющими и не злоупотребляющими алкоголем обнаружено не было ( $p = 0,348$ ). У всех не злоупотребляющих алкоголем из группы «Молодежь» уровень CDT был ниже 1,3 %.

В группе «Взрослые» были обнаружены статистически значимые различия уровня CDT между обследуемыми, не злоупотребляющими алкоголем и употребляющими спиртные напитки часто и в высоких дозах ( $p = 0,019$ , рис. 2). Медианное значение CDT у обследуемых, не злоупотребляющих алкоголем, составило 0,8 %, а у потреблявших спиртные напитки в высоких дозах — 1,1 %.

Несмотря на более высокий уровень CDT у лиц, по результатам анкетирования злоупотреблявших алкоголем, его величина достигала принятого диагностического порога злоупотребления алкоголем только у 2 обследуемых (1,7 % и 3,4 %). Случай максимально высокого значения CDT-теста (3,4 %) был отмечен у мужчины 46 лет, выпивавшего 6 и более рюмок крепких напитков (более 7 drink) 2–3 раза в неделю. Значение активности ГГТ в данном наблюдении превышало верхнюю границу референтного интервала на 27,2 %, а АЛТ и АСТ — на 32,1 % и 41,2 % соответственно. У одного из обследуемых значение CDT составило 1,5 %, что также соответствовало «серой» зоне значений показателя.

Поскольку в группе «Взрослые» были обнаружены статистически значимые различия уровня CDT между обследуемыми, нами была оценена диагностическая значимость маркера в этой когорте с помощью ROC-анализа (рис. 3). При условии достижения максимальных значений аналитических характеристик теста (чувствительности и специфичности) пороговое значение уровня CDT для выявления злоупотребления алкоголем составило 1,1 %, чувствительность теста CDT при данном пороговом значении — 50,0 %, специфичность — 86,7 % (рис. 3).

Таким образом, в данной когорте маркер CDT характеризовался сочетанием относительно высокой диагностической специфичности с достаточно низкой чувствительностью. Это плохо согласуется с его применением в аспекте скрининговых исследований, поскольку для них в первую очередь важно обеспечение высокой диагностической чувствительности. Повышение чувствительности CDT-теста до 95 % возможно при принятии пороговым значением CDT величину 0,7 %, но побочным эффектом использования такого порогового значения станет весьма низкое значение специфичности теста — 13 %. В результате существенно увеличивается доля ложноположительных результатов среди пациентов, не употребляющих спиртные напитки, и возникает перспектива гипердиагностики алкоголизации.

## ВЫВОДЫ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что ни один из исследуемых непрямых маркеров не обладает достаточной диагностической значимостью для скрининга злоупотребления алкоголем у молодых и взрослых социально-адаптированных лиц. Активность аминотрансфераз и ГГТ не может быть применена в качестве адекватного маркера злоупотребления алкоголем в молодежных группах, поскольку в этом случае не имеется стажа алкоголизации, и маловероятны хронические алкоголь-индуцированные цитолитические явления. А для более старшей возрастной группы эти показатели не обладают достаточной диагностической специфичностью. CDT-тестирование также не проявило своей эффективности для целей скрининга распространенности алкоголизации в молодежной среде. Это, вероятно, связано с большей чувствительностью показателя к устойчивому потреблению алкоголя в высоких количествах ( $>40$  г/сут), чем к привычно-эпизодическому,

но не менее опасному. В то же время в когорте социально-адаптированных людей среднего возраста, употребляющих алкоголь нерегулярно, но в повышенных количествах, CDT-тест также оказался недостаточно эффективным. Информативность применения углевод-дефицитного трансферрина может быть увеличена при переходе от применения единого популяционного критерия интерпретации к использованию соответствующего определенной социально-возрастной группе диагностического порога принятия решения.

*Исследование проведено в соответствии с государственным заданием на осуществление прикладных научных исследований МЗ РФ «Интегральная оценка склонности и уровня алкоголизации в целях профилактики медико-социальных рисков в молодежной среде» (номер государственной регистрации НИР: № ГР АААА-А18-118011190077-8).*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Соловьев А.М. Сравнительный уровень потребления алкогольной продукции в странах Европы. *Проблемы прогнозирования*. 2016; (1): 126–133. [Solov'yov A.M. Comparative level of alcohol consumption in Europe. *Problemy prognozirovaniya*. 2016; (1): 126–133. (In Russ.)]
2. Niemelä O. Biomarker-Based Approaches for Assessing Alcohol Use Disorders. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2016; 13 (2): 166. DOI: 10.3390/ijerph13020166.
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 933н от 18 декабря 2015 г. «О порядке проведения медицинского освидетельствования на состояние опьянения (алкогольного, наркотического или иного токсического)». <https://minjust.consultant.ru/documents/19052/>. [Order of the Ministry of Health care of the Russian Federation #933n issued on 18.12.2015 «On the order of medical examination of intoxication (alcohol, drugs or other toxic state)». <https://minjust.consultant.ru/documents/19052/>. (In Russ.)]
4. Огурцов П.П., Жиров И.В. Неотложная алкогольная патология. СПб.: Невский Диалект. 2002; 120 с. [Ogurtsov P.P., Zhiron I.V. *Neotlozhnaya alkohol'naya patologiya*. (Emergency alcoholic pathology.) Saint Petersburg: Nevskiy Dialekt. 2002; 120 p. (In Russ.)]
5. Knight J.R., Sherritt L., Shrier L.A. Validity of the CRAFFT Substance Abuse Screening Test among Adolescent Clinic Patients. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2002; 156 (6): 607–614. DOI: 10.1001/archpedi.156.6.607.
6. Новиков Д.Г., Индутный А.В., Трофимович Н.А. и др. Клинико-биохимические аспекты контроля гемостаза у пациентов с фибрилляцией предсердий, злоупотребляющих алкоголем. *Казан. мед. ж.* 2015; 96 (5): 734–741. [Novikov D.G., Indutnyy A.V., Trofimovich N.A. et al. Clinical and biochemical aspects of coagulation control in patients with atrial fibrillation and excessive alcohol consumption. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; 96 (5): 734–741. (In Russ.)] DOI: 10.17750/KMJ2015-734.
7. Peterson K. Biomarkers for alcohol use and abuse — a summary. *Alcohol Res. Health*. 2005; 28 (1): 30–37. PMID: 19006989.
8. Hingson R.W., Zha W. Binge Drinking Above and Below Twice the Adolescent Thresholds and Health-Risk Behaviors. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2018; 42 (5): 904–913. DOI: 10.1111/acer.13627.
9. Тарасова О.И., Огурцов П.П., Мазурчик Н.В. и др. Современные лабораторные маркеры употребления алкоголя. *Клиническая фармакология и терапия*. 2007; 16 (1): 1–5. [Tarasova O.I., Ogurtsov P.P., Mazurchik N.V., et al. Modern laboratory markers of alcohol consumption. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2007; 16 (1): 1–5. (In Russ.)]
10. Golka K., Wiese A. Carbohydrate-deficient transferrin (CDT) — a biomarker for long-term alcohol consumption. *Journal of toxicology and environmental health*. 2004. 7 (5): 319–337. DOI: 10.1080/10937400490432400.
11. Tavakoli H.R., Hull M., Okasinski M.L. Review of current clinical biomarkers for the detection of alcohol dependence. *Innovations in clinical neuroscience*. 2011; 8 (3): 26–33. PMID: 21487543.