

Фенотипическая характеристика лимфоцитов периферической крови больных алкогольной зависимостью в динамике постабстинентного состояния

Т.П. Ветлугина¹, Е.В. Епимахова¹, В.Д. Прокопьева¹, В.Б. Никитина¹, А.И. Мандель¹, Н.А. Бохан^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ психического здоровья Томского НИМЦ), Томск, Россия

² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

Автор для корреспонденции: Тамара Парфеновна Ветлугина, vetluga21@mail.ru

Резюме

Обоснование: повреждающее действие этанола на клетки, системы и органы определяет актуальность изучения роли иммунной системы в патогенезе алкогольной зависимости (алкоголизма). В литературе приводятся противоречивые данные о влиянии алкоголя на клеточный иммунитет, что обусловлено разными методиками исследования, подходами к формированию групп, этапами заболевания. **Цель:** определение фенотипов лимфоцитов периферической крови больных алкогольной зависимостью в динамике постабстинентного состояния. **Пациенты:** обследованы 52 мужчины в возрасте 30–60 лет с диагнозом по МКБ-10: психические и поведенческие расстройства в результате употребления алкоголя (синдром зависимости — F10.21 и синдром отмены — F10.30), с длительностью заболевания $15,0 \pm 9,5$ лет, в том числе 12 пациентов с алкогольной болезнью печени (АБП). Исследования проведены в динамике постабстинентного состояния: после алкогольной детоксикации (1-я точка) и через 14–17 дней лечения (2-я точка). Контроль — 25 условно здоровых мужчин, группа сравнения — 20 мужчин с невротическими расстройствами. **Методы:** популяции/субпопуляции лимфоцитов определяли на цитометре BD FACS Calibur (Becton Dickinson, USA), применяли наборы реагентов этой фирмы. Выявляли Т-лимфоциты (CD3⁺), В-лимфоциты (CD19⁺), Т-хелперы/Т-индукторы (CD3⁺CD4⁺), цитотоксические Т-лимфоциты (CD3⁺CD8⁺), NK-клетки — естественные киллеры (CD3⁻CD16⁺CD56⁺) в процентах к популяции лимфоцитов и в абсолютных величинах. **Результаты:** у пациентов в 1-й точке исследования по отношению к контролю и к группе сравнения повышен процент Т-лимфоцитов и Т-хелперов-индукторов, снижено число NK-клеток. Через 14–17 дней терапии остаются повышенными CD3⁺ лимфоциты, снижаются В-лимфоциты, остаются сниженными NK-клетки в группе пациентов с АБП. **Заключение:** иммунофенотип больных алкогольной зависимостью на раннем этапе постабстинентного состояния характеризуется повышением CD3⁺, CD4⁺, снижением NK-клеток. В процессе терапии некоторые популяции нормализуются, кроме Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, а также NK-клеток в группе с АБП. Иммунный дисбаланс свидетельствует о неустойчивости постабстинентного состояния, необходимости дополнительного лечения.

Ключевые слова: алкоголизм, алкогольная зависимость, лимфоциты, CD-маркеры, Т-В-лимфоциты, NK-клетки

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет бюджетного финансирования ГЗ № 075-00712-24-00, тема НИР № 122020200053-1.

Для цитирования: Ветлугина Т.П., Епимахова Е.В., Прокопьева В.Д., Никитина В.Б., Мандель А.И., Бохан Н.А. Фенотипическая характеристика лимфоцитов периферической крови больных алкогольной зависимостью в динамике постабстинентного состояния. *Психиатрия*. 2024;22(5):49–58. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-49-58>

RESEARCH

UDC 616-092.6: 616.89: 612.017.1

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-49-58>

Phenotypic Characteristics of Peripheral Blood Lymphocytes in Patients with Alcohol Dependence in the Dynamics of the Post-Abstinence State

T.P. Vetlugin¹, E.V. Epimakhova¹, V.D. Prokopieva¹, V.B. Nikitina¹, A.I. Mandel¹, N.A. Bokhan^{1,2}

¹ Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Corresponding author: Tamara P. Vetlugin, vetluga21@mail.ru

Summary

Background: the damaging effect of ethanol on cells, systems and organs determines the relevance of studying the role of the immune system in the pathogenesis of alcohol dependence (alcoholism). The literature reported contradictory data on the effects of alcohol on the cellular immunity that is conditioned by various research techniques, approaches to the formation of the groups, disease stages. **Objective:** to determine the phenotypes of lymphocytes of the peripheral blood from patients with alcohol dependence in the time course of the post withdrawal state. **Patients:** 52 male patients aged 30–60 years were examined

who were diagnosed according to ICD-10 with Mental and Behavioral Disorders due to the Use of Alcohol (dependence syndrome — F10.21 and withdrawal syndrome — F10.30), their disease duration was 15.0 ± 9.5 years, including 12 patients with alcoholic liver disease (ALD). The investigations were conducted in the time course of the post-withdrawal state: after alcohol detoxification (1 point) and by days 14–17 of the treatment (2 point). 25 conditionally healthy men served as controls, comparison group included 20 men with neurotic disorders. **Methods:** populations/subpopulations of lymphocytes were determined on the cytometer BD FACS Calibur (Becton Dickinson, USA); the reagent kits of the same firm were used. T-lymphocytes (CD3⁺), B-lymphocytes (CD19⁺), T-helpers/T-inducers (CD3⁺CD4⁺), cytotoxic T-lymphocytes (CD3⁺CD8⁺), NK cells (CD3⁻CD16⁺CD56⁺) were revealed in percent to the population of lymphocytes and in absolute values. **Results:** in point 1 of the study, patients, in relation to controls and the comparison group, had an elevated percent of T-lymphocytes and T-helpers-inducers, a reduced number of NK cells. After 14–17 days of therapy, CD3⁺ lymphocytes remain elevated, B-lymphocytes decrease; in the group of patients with alcoholic liver disease (ALD) NK cells remain reduced. **Conclusion:** the immune phenotype of alcohol-dependent patients at an early stage of the post-withdrawal state was characterized by the elevation of CD3⁺, CD4⁺, reduction of NK cells. During therapy, some populations are normalized, except for T-lymphocytes, B-lymphocytes as well as NK cells in the group with ALD. Immune imbalance indicates instability of the post-withdrawal state and the need for additional treatment.

Keywords: alcoholism, alcohol dependence, lymphocytes, CD-markers, T-, B-lymphocytes, NK cells

Funding. The study was carried out at the expense of budget financing of the State Budget No. 075-00712-24-00, research topic No. 122020200053-1.

For citation: Vetlugina T.P., Epimakhova E.V., Prokopyeva V.D., Nikitina V.B., Mandel A.I., Bokhan N.A. Phenotypic Characteristics of Peripheral Blood Lymphocytes in Patients with Alcohol Dependence in the Dynamics of the Post-Abstinence State. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(5):49–58. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-49-58>

ВВЕДЕНИЕ

Алкогольная зависимость (АЗ) остается глобальной медико-социальной проблемой, несмотря на достигнутые успехи в изучении патогенеза заболевания и существующие методы лечения. Это обусловлено сложностью патофизиологии расстройства, связанного с употреблением алкоголя, поскольку кроме базовых реакций ЦНС на действие алкоголя [1, 2] в токсических эффектах этанола и продуктов его метаболизма на клетки, органы и системы организма задействованы многие молекулярные механизмы и метаболические пути. Длительное потребление алкоголя сопровождается формированием окислительного стресса, дисрегуляцией врожденного и адаптивного иммунитета, нарушением нейроиммунного взаимодействия, опосредующим поведенческие реакции и алкогольную зависимость [3–6]. Кроме того, нарушения метаболических процессов и иммунной защиты способствуют формированию сопутствующей соматической патологии как вторичного последствия алкоголизма.

Данные многолетних исследований влияния хронического употребления алкоголя на функции врожденного и адаптивного иммунитета обобщены в ряде обзоров [7–9]. В большинстве исследований приводятся сведения об иммуносупрессирующем действии этанола на клеточный иммунитет и активирующем воздействии — на гуморальный. У больных алкоголизмом отмечается снижение количества периферических Т-лимфоцитов, Т-хелперов CD4⁺, соотношения количества иммунорегуляторных клеток CD4⁺/CD8⁺ и нарушение их функциональной активности, снижение В-лимфоцитов [10–12]. В раннем исследовании у больных алкоголизмом после госпитализации установлено повышение количества Т-лимфоцитов, активированных Т-клеток CD8⁺ и снижение В-лимфоцитов по сравнению с контрольной группой [13]. На культуре лимфоцитов крови здоровых лиц показано, что этанол обладает тропностью к CD8⁺Т-лимфоцитам, что проявляется

усилением экспрессии активационных молекул на этих клетках [14]. В экспериментальной модели, исследующей реакцию Т-клеток на *Listeria monocytogenes*, не обнаружено влияния приема этанола на количество антигенспецифических клеток CD4⁺, при этом значительно снижаются антигенспецифические CD8⁺-лимфоциты [15].

Определенные противоречия имеются и по результатам исследования NK-клеток (Natural killer cells, натуральных киллеров). Так, показано, что в периферической крови больных алкоголизмом с длительностью заболевания 6–10 лет количество NK-клеток увеличено [11]. Напротив, F. Zhang и соавт. [16] установили, что хроническое употребление алкоголя снижает количество периферических NK-клеток и их цитолитическую активность, ингибируя развитие и созревание NK-клеток в более зрелую популяцию с высокой цитолитической функцией. При сравнении популяций лимфоцитов у пациентов с алкогольной болезнью печени и с алкоголизмом без патологии печени были получены аналогичные результаты — в обеих группах, наряду с лимфопенией, снижением Т-лимфоцитов CD3⁺ и их субпопуляций, В-лимфоцитов CD19⁺, количество NK-клеток не отличалось от нормы [12]. Анализ публикаций по данной проблеме [17] показал, что клинические и экспериментальные исследования воздействия алкоголя на NK-клетки сообщают либо об отсутствии изменений их количества и процентного соотношения в крови и лимфоидных органах, либо об уменьшении их содержания. По мнению авторов, расхождения между этими результатами, вероятно, зависят от продолжительности употребления алкоголя и времени его воздействия до включения участников в исследование.

В целом в литературе приводятся разные данные о влиянии алкоголя на компоненты клеточного иммунитета, что может быть обусловлено разными методиками исследования и использованием CD-маркеров, выявляющих различные популяции и субпопуляции

лимфоцитов, подходами к формированию групп обследования, этапами заболевания, на которых проводятся исследования.

Цель исследования: определение фенотипов лимфоцитов периферической крови больных алкогольной зависимостью в динамике постабстинентного состояния.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты

Обследованы 52 больных алкогольной зависимостью (АЗ) мужчин в возрасте 30–60 лет ($45,0 \pm 8,9$), поступивших на лечение в клинику НИИ психического здоровья с диагнозом по МКБ-10: Психические и поведенческие расстройства в результате употребления алкоголя (синдром зависимости F10.21 и синдром отмены F10.30), с длительностью заболевания $15,0 \pm 9,5$ лет.

Критерии не включения: наличие эндогенного заболевания, эпилепсии; заболеваний, передающихся половым путем; отказ больного от участия в исследовании.

Пациенты поступали в стационар в состоянии алкогольного абстинентного синдрома с различной степенью выраженности нейровегетативных, аффективных, диссомнических, астенических расстройств. Пациенты получали стандартное лечение, которое включало дезинтоксикационную терапию (алкогольную детоксикацию), направленную на удаление из организма токсических веществ и редукцию синдрома отмены алкоголя; последующее дифференцированное назначение основных групп препаратов для коррекции психопатологической симптоматики и симптомов зависимости от алкоголя [18].

Контрольную группу при биологических исследованиях составили 25 условно здоровых мужчин в возрасте 28–50 лет ($32,0 \pm 6,0$), которые не состояли на диспансерном учете, на момент обследования не имели хронических соматических заболеваний в стадии обострения и признаков перенесенных острых инфекционных заболеваний. В группу сравнения включены 20 мужчин (средний возраст $44,0 \pm 8,3$ года) с невротическими, связанными со стрессом расстройствами (F41.3; 43.2).

Этические аспекты

Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в программе. Исследование проведено с соблюдением этических стандартов, разработанных в соответствии с Хельсинской декларацией ВМА 1964 г., пересмотренных в 1975–2013 гг., и одобрено Локальным Этическим комитетом НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 147 от 22 ноября 2021 г., дело № 147/5.2021).

Ethic aspects

All examined participants of study signed the informed consent to take part in a study. The research protocol was approved by Local Ethical Committee of Mental

Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (protocol No 147 from 22.11.2021). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

Методы

Иммунологические исследования у пациентов были проведены в динамике постабстинентного состояния: 1-я точка на 3–5-й день поступления пациента в стационар после проведения алкогольной детоксикации — ранний период постабстинентного состояния; 2-я точка на 14–17-й день стандартной антиалкогольной терапии — отдаленный период постабстинентного состояния.

Забор крови для исследований проводили из локтевой вены утром натощак с использованием стерильной системы однократного применения Vacutainer (Becton Dickinson, США) с антикоагулянт-ом EDTA.

Фенотипирование лимфоцитов с поверхностными рецепторами к основным кластерам дифференцировки (CD) осуществляли в периферической крови на проточном цитометре BD FACS Calibur (Becton Dickinson, США), оборудованном соответствующими техническими средствами и программным обеспечением. Использовали реагенты этой фирмы BD Multitest IMK Kit, содержащие моноклональные антитела (МКАТ) с флуорохромными метками (FITC, PE, PerCP, APC). Для детекции популяций лимфоцитов применяли комплекс МКАТ: CD3 FITC/CD8 PE/CD45 PerCP/CD4 APC и комплекс МКАТ: CD3 FITC/CD16+CD56 PE/CD45 PerCP/CD19 APC. Цитометрию проводили согласно инструкции к цитометру и набору реагентов. Выявляли Т-лимфоциты (CD3⁺), В-лимфоциты (CD19⁺), Т-хелперы/индукторы (CD3⁺CD4⁺), Т-супрессоры/Т-киллеры (цитотоксические Т-лимфоциты) (CD3⁺CD8⁺), NK-клетки (естественные киллеры) (CD3⁻CD16⁺CD56⁺). Подсчет отдельных фенотипов в виде процентной доли положительных клеток в общей популяции лимфоцитов производился автоматически с использованием программного обеспечения BD Cell Quest. Количество отдельных фенотипов в абсолютных величинах ($10^9/л$) подсчитывали по отношению к абсолютному содержанию лимфоцитов в идентичных образцах крови, проанализированных на гематологическом анализаторе Micros 60 (HORIBA Medical, Франция).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы SPSS, версия 23.0. Описательная статистика представлена медианой (Me) и межквартильным интервалом (QL–QU). Возраст участников исследования и длительность заболевания представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Нормальность распределения считали по значениям переменных с использованием критерия Шапиро–Уилка, в для межгруппового сравнения — критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Таблица 1. Содержание основных фенотипов лимфоцитов в периферической крови больных алкогольной зависимостью в 1-й точке исследования**Table 1** Content of the main phenotypes of lymphocytes in the peripheral blood from patients with alcohol dependence in point 1 of the study

Показатели/Parameters	Me (LQ–UQ)		p между группами/p between groups
	пациенты/patients (n = 52)	контроль/control (n = 25)	
Лимфоциты, %/Lymphocytes, %	36,5 (30,00–43,00)	36,00 (30,00–41,50)	0,901
Лимфоциты, абс./Lymphocytes, abs.	2,18 (1,9–3,1)	2,37 (2,14–3,23)	<i>0,016</i>
Т-лимфоциты CD3 ⁺ , %/T-lymphocytes CD3 ⁺ , %	78,00 (72,00–81,00)	72,00 (68,00–77,00)	<i>0,004</i>
Т-лимфоциты CD3 ⁺ , абс./T-lymphocytes CD3 ⁺ , abs.	1,71 (1,45–2,27)	1,86 (1,68–2,17)	0,282
Т-хелперы/индукторы CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %/T-helper/inducer CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	49,50 (45,00–54,50)	46,00 (40,00–50,00)	<i>0,040</i>
Т-хелперы/индукторы CD3 ⁺ CD4 ⁺ , абс./T-helper/inducer CD3 ⁺ CD4 ⁺ , abs.	1,12 (0,89–1,42)	1,12 (0,99–1,56)	0,161
Цитотоксические Т-лимфоциты CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %/Cytotoxic T-lymphocytes CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	27,00 (22,00–32,00)	23,00 (21,00–31,00)	0,352
Цитотоксические Т-лимфоциты CD3 ⁺ CD8 ⁺ , абс./Cytotoxic T-lymphocytes CD3 ⁺ CD8 ⁺ , abs.	0,62 (0,48–0,84)	0,67 (0,53–0,73)	0,807
В-лимфоциты CD19 ⁺ , %/B-lymphocytes CD19 ⁺ , %	10,00 (7,00–14,00)	10,00 (7,00–5,00)	0,961
В-лимфоциты CD19 ⁺ , абс./B-lymphocytes CD19 ⁺ , abs.	0,22 (0,15–0,35)	0,25 (0,20–0,43)	0,121
NK-клетки CD3 [−] CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %/NK-cells CD3 [−] CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	10,00 (6,50–15,00)	15,00 (12,00–19,00)	<i>0,001</i>
NK-клетки CD3 [−] CD16 ⁺ CD56 ⁺ , абс./NK-cells CD3 [−] CD16 ⁺ CD56 ⁺ , abs.	0,23 (0,14–0,36)	0,41 (0,35–0,55)	<i>< 0,001</i>

Примечание к табл. 1–5: курсивом обозначены статистически значимые различия ($p = 0,001$ и $p < 0,001$).

Note in tables 1–5: italics is used for statistical significance ($p = 0.001$ и $p < 0.001$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первая точка иммунологического исследования у пациентов проведена после алкогольной детоксикации в раннем периоде постабстинентного состояния. Клиническое состояние пациентов на этом этапе характеризовалось уменьшением степени тяжести симптомов абстиненции, снижением выраженности вегетосоматической и алгической симптоматики, субъективно удовлетворительным самочувствием при сохранении психопатологических и диссомнических расстройств, свойственных постабстинентному периоду.

Результаты цитометрического анализа представлены в табл. 1.

У пациентов в 1-й точке исследования процент лимфоцитов соответствовал группе контроля при статистически значимом снижении их абсолютного числа ($p = 0,016$). Изучение адаптивного клеточного иммунитета установило повышение относительного количества общего пула периферических Т-лимфоцитов CD3⁺ фенотипа ($p = 0,004$) и Т-хелперов-индукторов ($p = 0,040$). Характерным для раннего постабстинентного периода является снижение относительного и абсолютного числа естественных киллеров (NK-клеток) — компонентов врожденного иммунитета ($p = 0,001$ и $p < 0,001$) (табл. 1).

Через 14–17 дней курса терапии в отдаленном периоде постабстинентного состояния проведено повторное фенотипирование лимфоцитов периферической крови больных алкоголизмом (табл. 2). К концу этого периода у пациентов отмечалась полная редукция алкогольного абстинентного синдрома,

исчезновение вегетосоматической, алгической симптоматики, диссомнических расстройств, дезактуализация патологического влечения к алкоголю с последующей нормализацией аффективных, идеаторных, поведенческих нарушений, улучшение психоэмоционального состояния и удовлетворительное самочувствие, что можно охарактеризовать как начало формирования терапевтической ремиссии.

Во 2-й точке обследования значение медианы общей популяции Т-лимфоцитов несколько снижается, но превышает уровень контроля ($p = 0,049$), уменьшается абсолютное содержание В-лимфоцитов ($p = 0,014$), количество остальных компонентов клеточного иммунитета у пациентов в процессе терапии нормализуется. В литературе рассматриваются две основные субпопуляции В-лимфоцитов, связанные с дозой и длительностью потребления алкоголя: В1-клетки, реагирующие на полисахаридные антигены с продукцией IgM-антител, и В2-клетки, продуцирующие высокоаффинные IgG-антитела [7]. По мнению авторов, снижение периферических В-клеток при хроническом употреблении алкоголя в первую очередь опосредовано снижением В2-субпопуляции, что может нарушать адекватное реагирование пациентов на различные антигены и повышать восприимчивость к инфекциям.

Отметим, что мужчины группы контроля были моложе мужчин основной группы. Распределение исследуемых фенотипов лимфоцитов, полученное нами в группе контроля, было в пределах репрезентативных нормальных диапазонов, приведенных в инструкции для BD Multitest IMK Kit. Также количество популяций/субпопуляций лимфоцитов у лиц контрольной группы

Таблица 2. Содержание основных фенотипов лимфоцитов в периферической крови больных алкогольной зависимостью во второй точке исследования

Table 2 Content of the main phenotypes of lymphocytes in the peripheral blood from patients with alcohol dependence in point 2 of the study

Показатели/Parameter	Me (LQ-UQ)		p между группами/p between groups
	пациенты/patients (n = 4)	контроль/control (n = 25)	
Лимфоциты, %/Lymphocytes, %	35,00 (28,00–41,00)	36,00 (30,00–41,50)	0,621
Лимфоциты, абс./Lymphocytes, abs.	2,63 (2,14–2,98)	2,37 (2,14–3,23)	0,446
Т-лимфоциты CD3 ⁺ , %/T-lymphocytes CD3 ⁺ , %	76,00 (70,50–82,00)	72,00 (68,00–77,00)	0,049
Т-лимфоциты CD3 ⁺ , абс./T-lymphocytes CD3 ⁺ , abs.	1,89 (1,62–2,27)	1,86 (1,68–2,17)	0,994
Т-хелперы/индукторы CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %/T-helper/inducer CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	47,00 (42,00–51,00)	46,00 (40,00–50,00)	0,604
Т-хелперы/индукторы CD3 ⁺ CD4 ⁺ , абс./T-helper/inducer CD3 ⁺ CD4 ⁺ , abs.	1,22 (0,92–1,48)	1,12 (0,99–1,56)	0,543
Цитотоксические Т-лимфоциты CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %/Cytotoxic T-lymphocytes CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	26,0 (22,00–32,00)	23,00 (21,00–31,00)	0,247
Цитотоксические Т-лимфоциты CD3 ⁺ CD8 ⁺ , абс./Cytotoxic T-lymphocytes CD3 ⁺ CD8 ⁺ , abs.	0,70 (0,50–0,94)	0,67 (0,53–0,73)	0,516
В-лимфоциты CD19 ⁺ , %/B-lymphocytes CD19 ⁺ , %	8,00 (6,00–11,00)	10,00 (7,00–15,00)	0,108
В-лимфоциты CD19 ⁺ , абс./B-lymphocytes CD19 ⁺ , abs.	0,19 (0,16–0,30)	0,25 (0,20–0,43)	0,014
NK-клетки CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %/NK-cells CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	14,0 (9,00–19,50)	15,00 (12,00–19,00)	0,260
NK-клетки CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , абс./NK-cells CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , abs.	0,36 (0,22–0,54)	0,41 (0,35–0,55)	0,152

было сопоставимо с нормативными показателями скринингового исследования 356 взрослых условно здоровых доноров [19]. В обзоре, посвященном старению и хроническому воспалению, описаны фенотипические различия периферического компартмента Т-клеток у пожилых людей по сравнению с молодыми, причем к пожилым относят лиц в возрасте 65 лет и старше [20]. В наше исследование включены больные АЗ до 60 лет, и не было установлено значимых различий между количеством исследуемых фенотипов лимфоцитов в группах пациентов до 50 лет [40 (36,5–49,0)] и старше 50 лет [56 (49–56,5)]. Учитывая это, мы полагали возможным использование показателей клеточного иммунитета у здоровых мужчин в качестве контрольных значений применительно к нашему исследованию.

Кроме того, был проведен сравнительный анализ результатов цитометрии периферической крови больных АЗ в 1-й точке и пациентов с невротическими, связанными со стрессом, расстройствами (группа сравнения). Возраст пациентов группы сравнения был сопоставим с группой больных АЗ (44,0 ± 8,3 года). Взятие крови у лиц группы сравнения осуществляли при поступлении в стационар до начала комплексного лечения, иммунофенотипирование проведено на том же проточном цитометре BD Facs Calibur с использованием реагентов BD Multitest IMK Kit. Результаты представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, в группе сравнения не обнаружено статистически значимых различий по содержанию лимфоцитов и всех компонентов адаптивного иммунитета по отношению к контролю. При этом у больных АЗ относительное количество общей популяции Т-лимфоцитов и Т-хелперов/индукторов превышает показатели у лиц группы сравнения ($p = 0,050$ и $0,041$

соответственно), также как и в контрольной группе. Полученные данные по процентным долям характеризуют нарушение соотношения основных популяций лимфоцитов (Т, В, NK) в сторону повышения Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD3-рецептор (а также их субпопуляции хелперов/индукторов) у больных АЗ в раннем периоде постабстинентного состояния. Возможно, обнаруженное повышение процентной доли Т-лимфоцитов CD3⁺ и CD3⁺CD4⁺-фенотипов связано с постоянной активацией Т-клеток неоантигенами из белковых аддуктов, которые образуются с ацетальдегидом и/или с альдегидными продуктами перекисного окисления липидов [21]. Активация Т-клеток индуцируется также поступающими в кровотоки (в результате нарушения кишечного барьера алкоголем и его метаболитами) патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (ПАМП/РАМП), которые через Толл-подобные рецепторы инициируют сигнальный каскад с высвобождением провоспалительных цитокинов, развитием воспалительного процесса и опосредованного алкоголем поражением органов [21].

Что касается естественных киллеров (NK-клеток), то их количество снижено как в группе сравнения, так и у больных АЗ. Это снижение клеток врожденной иммунной защиты обусловлено состоянием стресса — при невротических расстройствах в ответ на психотравмирующую ситуацию, при алкоголизме в ответ на действие алкоголя и его отмену, рассматриваемую исследователями как стрессовая реакция [22]. При этом снижение естественных киллеров у больных алкоголизмом было более выражено. Так, содержание NK-клеток ниже 6% обнаружено у 25% больных АЗ, т.е. у каждого четвертого, и только у одного пациента с невротическими расстройствами, что связано

Таблица 3. Содержание основных фенотипов лимфоцитов в периферической крови больных алкогольной зависимостью и невротическими расстройствами (группа сравнения)

Table 3 Content of the main phenotypes of lymphocytes in the peripheral blood patients with alcohol dependence and patients with neurotic disorders (comparison group)

Параметры/Parameters	Me (LQ-UQ)		p между группами/p between groups
	больные АЗ (1-я точка)/patients with alcoholism (1 point) (n = 52)	пациенты с невротическими расстройствами (группа сравнения)/patients with neurotic disorders (comparison group) (n = 20)	
Лимфоциты, %/Lymphocytes, %	36,5 (30,00–43,00)	37,0 (30,00–41,00)	0,511
Лимфоциты, абс./Lymphocytes, abs.	2,18 (1,9–3,1) pk = 0,016	2,47 (1,94–2,74)	0,840
Т-лимфоциты CD3 ⁺ , %/T-lymphocytes CD3 ⁺ , %	78,00 (72,0–81,00) pk = 0,004	72,00 (70,00–78,00)	0,050
Т-лимфоциты CD3 ⁺ , абс./T-lymphocytes CD3 ⁺ , abs.	1,71 (1,45–2,27)	1,85 (1,49–2,09)	0,835
Т-хелперы/индукторы CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %/T-helper/inducer CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	49,50 (45,00–54,50) pk = 0,040	45,00 (41,00–51,00)	0,041
Т-хелперы/индукторы CD3 ⁺ CD4 ⁺ , абс./T-helper/inducer CD3 ⁺ CD4 ⁺ , abs.	1,12 (0,89–1,42)	1,05 (0,82–1,32)	0,576
Цитотоксические Т-лимфоциты CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %/Cytotoxic T-lymphocytes CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	27,00 (22,00–32,00)	27,50 (25,50–33,00)	0,354
Цитотоксические Т-лимфоциты CD3 ⁺ CD8 ⁺ , абс./Cytotoxic T-lymphocytes CD3 ⁺ CD8 ⁺ , abs.	0,62 (0,48–0,84)	0,69 (0,63–0,77)	0,340
В-лимфоциты CD19 ⁺ , %/B-lymphocytes CD19 ⁺ , %	10,00 (7,00–14,00)	12,50 (9,0–15,50)	0,107
В-лимфоциты CD19 ⁺ , абс./B-lymphocytes CD19 ⁺ , abs.	0,22 (0,15–0,35)	0,25 (0,18–0,41)	0,214
НК-клетки CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %/NK-cells CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	10,00 (6,50–15,00) pk = 0,001	12,50 (10,00–15,50) pk = 0,042	0,181
НК-клетки CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , абс./NK-cells CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , abs.	0,23 (0,14–0,36) pk < 0,001	0,29 (0,19–0,37) pk = 0,003	0,447

Примечание: pk — уровень статистической значимости различий по отношению к контролю (здоровые мужчины).
Note: pk — statistically significant differences with control (healthy men).

Таблица 4. Содержание НК-клеток в периферической крови больных с алкогольной болезнью печени

Table 4 Content of NK-cells in the peripheral blood from patients with alcoholic liver disease

Показатели/Parameters	Me (LQ-UQ)		p между группами/p between groups
	пациенты с АБП/patients with ALD (n = 12)	контроль/control (n = 25)	
<i>1-я точка исследования/point 1 of the study</i>			
НК-клетки CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %/NK-cells CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	11,00 (7,5–14,00)	15,00 (12,00–19,00)	0,011
НК-клетки CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , абс./NK-cells CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , abs.	0,20 (0,12–0,37)	0,41 (0,35–0,55)	0,003
<i>2-я точка исследования/point 2 of the study</i>			
НК-клетки CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %/NK-cells CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	11,00 (8,0–14,00)	15,00 (12,00–19,00)	0,046
НК-клетки CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , абс./NK-cells CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , abs.	0,29 (0,20–0,38)	0,41 (0,35–0,55)	0,039

с дополнительным негативным действием на НК-клетки продуктов окисления этанола, в первую очередь ацетальдегида, обладающего выраженной гепатотоксичностью [23]. Провоспалительные цитокины, индуцируемые РАМР, снижение защитной роли НК-клеток наносят наибольший ущерб функции печени, поскольку печень является основным органом метаболизма этанола.

Далее было проведено фенотипирование лимфоцитов периферической крови 12 больных с алкогольной болезнью печени (АБП), диагностированной

по биохимическим показателям, общему анализу крови и подтвержденной результатами УЗИ органов брюшной полости [24]. Спектр фенотипов клеточного адаптивного иммунитета в группе с АБП в 1-й точке обследования и в динамике терапии был сопоставим с данными, полученными в общей группе больных АЗ (см.: табл. 1, 2). В табл. 4 приведены результаты цитометрии крови больных с АБП по содержанию НК-клеток.

У больных с АБП в 1-й точке исследования значительно снижено относительное и абсолютное содержание естественных киллеров, которое остается сниженным

после терапии в отдаленном периоде постабстинентного состояния.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании методом проточной цитометрии с применением моноклональных антител BD Multitest IMK Kit проведено фенотипирование лимфоцитов периферической крови больных алкогольной зависимостью мужчин после алкогольной детоксикации в динамике постабстинентного состояния. Иммунофенотип больных АЗ в ранний период постабстинентного состояния характеризуется нарушением соотношения основных популяций лимфоцитов в сторону повышения общего пула Т-лимфоцитов CD3⁺ фенотипа, а также их субпопуляции хелперов/индукторов CD4⁺, и снижения NK-клеток CD3⁻D16⁺CD56⁺ фенотипа. В отдаленный период постабстинентного состояния процентная доля Т-лимфоцитов CD3⁺ остается высокой, нормализуются остальные компоненты Т-клеточного иммунитета, снижается абсолютное количество В-лимфоцитов CD19⁺. Характерным для пациентов с АБП, кроме указанных нарушений, является снижение популяции естественных киллеров, относительное и абсолютное число которых не восстанавливается в процессе терапии постабстинентного состояния до конца срока наблюдения. Активация экспрессирующих CD3-рецептор Т-клеток с усилением синтеза провоспалительных цитокинов, развитием воспалительного процесса, снижение В-лимфоцитов, обеспечивающих адекватный гуморальный иммунный ответ на различные антигены, нарушение защитной роли NK-клеток снижают эффективность терапии и являются факторами риска формирования у больных АЗ сопутствующей соматической патологии. Иммунный дисбаланс свидетельствует о неустойчивости постабстинентного состояния, требующего продолжения лечения, несмотря на определенную положительную клиническую динамику.

Для понимания более тонких механизмов участия клеточного иммунитета на разных этапах течения алкогольной зависимости требуется расширенное фенотипирование лимфоцитов с выявлением отдельных клонов, таких как наивные (CD45RA) Т-клетки и Т-клетки памяти (CD45RO), Tbet-экспрессирующие провоспалительные (Th1 CD4⁺) и FOXP3-экспрессирующие (Treg CD4⁺) Т-клетки. Дисбаланс этих субпопуляций может привести к снижению продукции противовоспалительных цитокинов, способствуя развитию воспалительного процесса и опосредованного алкоголем поражения органов, прежде всего печени [7, 25–27].

Полученные в настоящем исследовании результаты позволили выявить дисбаланс экспрессии поверхностных CD-рецепторов на лимфоцитах периферической крови больных АЗ в динамике постабстинентного состояния. Эти данные обосновывают целесообразность дополнительного включения в комплекс терапии

алкоголизма препаратов, действие которых направлено на оптимизацию функций врожденного и адаптивного иммунитета, снижение процессов воспаления.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Анохина ИП. Основные биологические механизмы болезней зависимости от психоактивных веществ. *Вопросы наркологии*. 2017;2–3:15–41. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30103919>
Anokhina IP. The basic biological mechanisms of substance use disorders *Journal of addiction problems*. 2017;2-3:15–41. (In Russ.). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30103919>
2. Nutt D, Hayes A, Fonville L, Zafar R, Palmer EOC, Pateron L, Lingford-Hughes A. Alcohol and the Brain. *Nutrients*. 2021;13(11):3938. doi: 10.3390/nu13113938. PMID: 34836193.
3. Coleman LGJr, Crews FT. Innate Immune Signaling and Alcohol Use Disorders. *Handb Exp Pharmacol*. 2018;248:369–396. doi: 10.1007/164_2018_92. PMID: 29500721.
4. Erickson EK, Grantham EK, Warden AS, Harris RA. Neuroimmune signaling in alcohol use disorder. *Pharmacol Biochem Behav*. 2019;177:34–60. doi: 10.1016/j.pbb.2018.12.007. PMID: 30590091.
5. Прокопьева ВД, Ветлугина ТП. Особенности окислительного стресса при алкоголизме (обзор). *Биомедицинская химия*. 2023;69(2):83–96. doi: 10.18097/PBMC20236902083
Prokopieva VD, Vetlugina TP. Features of oxidative stress in alcoholism (Review) *Biomedical Chemistry*. 2023;69(2):83–96. doi: 10.18097/PBMC20236902083
6. Crews FT, Coleman LGJr, Macht VA, Vetreno RP. *Pharmacol Rev*. 2023;75(2):380–396. doi: 10.1124/pharmrev.122.000710. PMID: 36781218.
7. Pasala S, Barr T, Messaoudi I. Impact of Alcohol Abuse on the Adaptive Immune System. *Alcohol Res*. 2015;37(2):185–197. PMID: 26695744.
8. Газатова НД, Юрова КА, Гаврилов ДВ, Литвинова ЛС. Алкоголь и иммунитет. *Гены и клетки*. 2018;13(1):47–55. doi: 10.23868/201805005
Gazatova ND, Yurova KA, Gavrilov DV, Litvinova LS. Alcohol and immunity. *Genes & Cells*. 2018;13(1):47–55. (In Russ.). doi: 10.23868/201805005
9. Гамалея НБ, Ульянова ЛИ, Берзина АГ, Климова ТА. Нарушения иммунитета при интоксикации алкоголем и наркотиками. *Вопросы наркологии*. 2018;2(162):128–154. <https://elibrary.ru/item.asp?id=32647314>
Gamaley NB, Ulyanova LI, Berzina AG, Klimova TA. Narusheniya immuniteta pri intoksikatsii alkogolem i narkotikami. *Journal of addiction problems*. 2018.;2(162):128–154. (In Russ.). <https://elibrary.ru/item.asp?id=32647314>
10. Цыган ВН, Акперов ЭК, Востриков ВВ, Шабанов ПД. Иммунные дисфункции у наркозависимых и способы

- их коррекции. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2007;5(4):2–81. <https://elibrary.ru/item.asp?id=11452630>
- Tsygan VN, Akperov EK, Vostrikov VV, Shabanov PD. Immunnye disfunktsii u narkozavisimykh I sposoby ikh korrektsii. *Review on Clinical Pharmacology and Drug Therap*. 2007;5(4):2–81. (In Russ.). <https://elibrary.ru/item.asp?id=11452630>
11. Ульянова ЛИ, Гамалея НБ, Ульянова МА. Функциональная характеристика клеток иммунной системы при алкогольном абстинентном синдроме средней степени тяжести в ранней постинтоксикационной фазе. *Вопросы наркологии*. 2010;4:44–55. <https://elibrary.ru/item.asp?id=15588905>
Ulyanova LI, Gamaley NB, Ulyanova MA. Funktsional'naya kharakteristika kletok immunnoi sistemy pri alkogol'nom abstinentskom sindrome srednei stepeni tiazhesti v rannei postintoksikatsionnoi faze. *Journal of addiction problems*. 2010;4:44–55. (In Russ.). <https://elibrary.ru/item.asp?id=15588905>
 12. Matos LC, Batista P, Monteiro N, Ribeiro J, Cipriano MA, Henriques P, Girão F, Carvalho A. Lymphocyte subsets in alcoholic liver disease. *World J Hepatol*. 2013 Feb 27;5(2):46–55. doi: 10.4254/wjh.v5.i2.46. PMID: 23646229; PMCID: PMC3642723.
 13. Cook RT, Garvey MJ, Booth BM, Goeken JA, Stewart B, Noel M. Activated CD-8 cells and HLA DR expression in alcoholics without overt liver disease. *J Clin Immunol*. 1991;11(5):246–253. doi: 10.1007/BF00918182. PMID: 1839029.
 14. Нужный ВП, Рожанец ВВ, Ефремов АП. Лекарственные растения и фитокомпозиции в наркологии. М.: URSS; КомКнига. 2006. 512 с. ISBN 5-484-00690-2. Nuzhnyi VP, Rozhanets VV, Efremov AP. Lekarstvennye rasteniia i fitokompozitsii v narkologii. М.: URSS; KomKniga. 2006. 512 s. ISBN 5-484-00690-2. (In Russ.).
 15. Gurung P, Young BM, Coleman RA, Wiechert S, Turner LE, Ray NB, Waldschmidt TJ, Legge KL, Cook RT. Chronic ethanol induces inhibition of antigen-specific CD8 + but not CD4 + immunodominant T cell responses following *Listeria monocytogenes* inoculation. *J Leukoc Biol*. 2009;85(1):34–43. doi: 10.1189/jlb.0208101. PMID: 18820175.
 16. Zhang F, Little A, Zhang H. Chronic alcohol consumption inhibits peripheral NK cell development and maturation by decreasing the availability of IL-15. *J Leukoc Biol*. 2017;101(4):1015–1027. doi: 10.1189/jlb.1A0716-298RR. PMID: 27837016.
 17. Boule LA, Kovacs EJ. Alcohol, aging, and innate immunity *J Leukoc Biol*. 2017;102(1):41–55. doi: 10.1189/jlb.4RU1016-450R. PMID: 28522597.
 18. Сиволап ЮП. Лечение алкогольной зависимости: рациональные и спорные подходы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2014;114(5–2):53–56.
Sivolap IuP. Treatment of alcohol dependence: rational and arguable approaches. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;114(5–2):53–56. (In Russ.)
 19. Хайдуков СВ, Зурочка АВ. Проточная цитометрия как современный метод анализа в биологии и медицине. Вопросы современной проточной цитометрии. Клиническое применение / под ред. С.В. Хайдукова, А.В. Зурочки. Челябинск, 2008. 195 с. Гл. 1:6–16.
Khaydukov SV, Zurochka AV. Protochnaya tsitometriya kak sovremennyy metod analiza v biologii i meditsine. *Voprosy sovremennoy protochnoy tsitometrii. Klinicheskoye primeneniye* / pod red. S.V. Khaydukova, A.V. Zurochki. Chelyabinsk, 2008. 195 s. Gl.1:6–16. (In Russ.).
 20. Saavedra D, Añé-Kourí AL, Barzilai N, Caruso C, Cho KH, Fontana L, Franceschi C, Frasca D, Ledón N, Niedernhofer LJ, Pereira K, Robbins PD, Silva A, Suarez GM, Berghe WV, von Zglinicki T, Pawelec G, Lage A. Aging and chronic inflammation: highlights from a multidisciplinary workshop. *Immun Ageing*. 2023;20(1):25. doi: 10.1186/s12979-023-00352-w. PMID: 37291596.
 21. Gao B, Ahmad MF, Nagy LE, Tsukamoto H. Inflammatory pathways in alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2019;70(2):249–259. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.023. PMID: 30658726.
 22. Wemm SE, Sinha R. Drug-induced stress responses and addiction risk and relapse. *Neurobiol Stress*. 2019;10:100148. doi: 10.1016/j.ynstr.2019.100148. PMID: 30937354.
 23. Osna NA, Rasineni K, Ganesan M, Donohue TM Jr, Kharbanda KK. Pathogenesis of Alcohol-Associated Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol*. 2022; 12(6):1492–1513. doi: 10.1016/j.jceh.2022.05.004. PMID: 36340300.
 24. Кисель НИ, Бедарев РИ, Мандель АИ, Шушпанова ТВ, Мазурова ЛВ, Новожеева ТП, Солонский АВ, Гарганеева НП, Бурдовицина ТГ, Гончикова ИА, Попова ТА. Алгоритм персонализированной терапии больных алкоголизмом с коморбидными нарушениями детоксицирующей функции печени и когнитивными расстройствами. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2022;4(117):33–43. doi: 10.26617/1810-3111-2022-4(117)-33-43
Kisel NI, Bedarev RI, Mandel AI, Shushpanova TV, Mazurova LV, Novozheeva TP, Solonsky AV, Garganeva NP, Burdovitsina TG, Gonchikova IA, Popova TA. Algorithm for personalized therapy of patients with alcoholism with comorbid disorders of the detoxifying function of the liver and cognitive disorders. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2022;4(117):33–43. (In Russ.). doi: 10.26617/1810-3111-2022-4(117)-33-43.
 25. Li S, Tan HY, Wang N, Feng Y, Wang X, Feng Y. Recent Insights into the Role of Immune Cells in Alcoholic Liver Disease. *Front Immunol*. 2019; 10:1328. doi: 10.3389/fimmu.2019.01328. PMID: 31244862.
 26. McTernan PM, Levitt DE, Welsh DA, Simon L, Siggins RW, Molina PE. Alcohol Impairs Immunometabolism and Promotes Naïve T Cell Differentiation to

Pro-Inflammatory Th1 CD4⁺ T Cells. *Front Immunol.* 2022; 13:839390. doi: 10.3389/fimmu.2022.839390. PMID: 35634279.

27. Mackowiak B, Fu Y, Maccioni L, Gao B. Alcohol-associated liver disease. *J Clin Invest.* 2024; 134(3):e176345. doi: 10.1172/JCI176345. PMID: 38299591.

Сведения об авторах

Тамара Парфеновна Ветлугина, профессор, доктор биологических наук, главный научный сотрудник, лаборатория клинической психонейроиммунологии и нейробиологии, НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Российская академия наук (Томский НИМЦ), Томск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2068-0931>
vetluga21@mail.ru

Елена Викторовна Епимахова, кандидат биологических наук, научный сотрудник, отделение аддиктивных состояний, НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Российская академия наук (Томский НИМЦ), Томск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9304-4496>
ElenaEpimakhova@mail.ru

Валентина Даниловна Прокопьева, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория клинической психонейроиммунологии и нейробиологии, НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Российская академия наук (Томский НИМЦ), Томск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4811-984X>
valyaprok@mail.ru

Валентина Борисовна Никитина, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией, лаборатория клинической психонейроиммунологии и нейробиологии, НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Российская академия наук (Томский НИМЦ), Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-1644-770X>
vbnikitina@yandex.ru

Анна Исаевна Мандель, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, отделение аддиктивных состояний, НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Российская академия наук (Томский НИМЦ), Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-6020-6604>
anna-mandel@mail.ru

Николай Александрович Бохан, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения аддиктивных состояний, директор НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Российская академия наук (Томский НИМЦ), заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии с курсом медицинской психологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-1052-855X>
bna909@gmail.com

Information about the authors

Tamara P. Vetlugina, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2068-0931>
vetluga21@mail.ru

Elena V. Epimakhova, Cand. Sci. (Biol.), Researcher, Department of Addictive States, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9304-4496>
ElenaEpimakhova@mail.ru

Valentina D. Prokopieva, Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4811-984X>
valyaprok@mail.ru

Valentina B. Nikitina, Dr. Sci. (Med.), Head of Laboratory, Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-1644-770X>

vbnikitina@yandex.ru

Anna I. Mandel, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading researcher, Department of Addictive States, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. <http://orcid.org/0000-0002-6020-6604>.

anna-mandel@mail.ru

Nikolay A. Bokhan, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of Psychiatry, Psychotherapy and Narcology with Course of Medical Psychology Department, Siberian State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Professor of Psychotherapy and Psychological Counseling, Psychology Department, National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1052-855X>

bna909@gmail.com

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Дата поступления 19.04.2024

Received 19.04.2024

Дата рецензирования 22.05.2024

Revised 22.05.2024

Дата принятия 28.08.2024

Accepted for publication 28.08.2024