

© Левчук Л.А., 2026; © Михалицкая Е.В., 2026;
 © Епимахова Е.В., 2026; © Рощина О.В., 2026;
 © Васильева С.Н., 2026; © Бойко А.С., 2026;
 © Симуткин Г.Г., 2026; © Бохан Н.А., 2026;
 © Иванова С.А., 2026

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

UDK/UDC 616.895.4:178.1:616-002

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2026-24-2-60-72>

Содержание маркеров иммунновоспаления в мононуклеарах периферической крови при алкогольной зависимости и аффективных расстройствах

Левчук Л.А.¹, Михалицкая Е.В.¹, Епимахова Е.В.¹, Рощина О.В.¹, Васильева С.Н.¹, Бойко А.С.¹, Симуткин Г.Г.¹,
 Бохан Н.А.^{1,2}, Иванова С.А.^{1,3}

¹ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томск, Россия

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск, Россия

³ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

Автор для корреспонденции: Левчук Людмила Александровна, levchukniipz@mail.ru

Резюме

Обоснование: результаты исследований свидетельствуют о вовлеченности иммунной системы в развитие аффективных расстройств и алкогольной зависимости, в то время как участие иммунновоспаления в патогенетических механизмах сочетанных форм аффективных и аддитивных расстройств остается недостаточно изученным. **Цель работы:** изучение клинико-динамических особенностей течения заболеваний и определение концентрации цитокинов IL-1α, IL-1β, TNFα, IL-10, IL-13, TGFα в мононуклеарах периферической крови пациентов с синдромом зависимости от алкоголя, аффективным расстройством и у пациентов с наличием коморбидности алкогольной зависимости и аффективных расстройств. **Пациенты и методы:** обследовано 86 пациентов с синдромом зависимости от алкоголя и аффективными расстройствами (F10.2, F31.3–31.5, F32, F33, МКБ-10). Оценку тяжести заболевания и психического состояния пациента проводили в динамике терапии с использованием шкал SIGH-SAD, CGI и HARS. Концентрацию цитокинов IL-1α, IL-1β, TNFα, IL-10, IL-13, TGFα в лизатах мононуклеаров периферической крови определяли с применением наборов Magnetic Lumine Assay Kit (Cloud-Clone Corp., Китай) и xMAP Technology на анализаторе Magpix (Luminex, США) на базе ЦКП Томского НИМЦ «Медицинская геномика». **Результаты:** наименьшая тяжесть заболевания характерна для пациентов с изолированным алкоголизмом. При сочетании алкоголизма и аффективных расстройств отмечены большие давность и тяжесть заболеваний, а также более выраженная интенсивность тревожной симптоматики. Для изолированных форм аффективного расстройства и алкоголизма характерно повышение содержания цитокинов IL-1α и IL-1β. При коморбидности этих расстройств снижено содержание исследуемых про- и противовоспалительных цитокинов. **Заключение:** исследование выявило особенности клинической динамики заболеваний и спектра цитокинов у пациентов с алкогольной зависимостью, аффективными расстройствами и их коморбидным течением. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения выявленных патогенетических закономерностей и поиск новых терапевтических мишеней.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, аффективные расстройства, коморбидность, иммунновоспаление, цитокины

Финансирование: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-15-00338, <https://rscf.ru/project/23-15-00338/>.

Для цитирования: Левчук Л.А., Михалицкая Е.В., Епимахова Е.В., Рощина О.В., Васильева С.Н., Бойко А.С., Симуткин Г.Г., Бохан Н.А., Иванова С.А. Содержание маркеров иммунновоспаления в мононуклеарах периферической крови при алкогольной зависимости и аффективных расстройствах. *Психиатрия*. 2026;24(2):60–72. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2026-24-2-60-72>

RESEARCH

UDC 616.895.4:178.1:616-002

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2026-24-2-60-72>

The content of immunoinflammation markers in peripheral blood mononuclears in alcohol dependence and affective disorders

Lyudmila A. Levchuk¹, Ekaterina V. Mikhailitskaya¹, Elena V. Epimakhova¹, Olga V. Roschina¹, Svetlana N. Vasilieva¹,
 Anastasiia S. Boiko¹, German G. Simutkin¹, Nikolay A. Bokhan^{1,2}, Svetlana A. Ivanova^{1,3}

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

²National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia

³Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Corresponding author: Lyudmila A. Levchuk, levchukniipz@mail.ru

Summary

Background: the involvement of immune system in the development of affective disorders and alcohol dependence is recognized widely, while the contribution of immunoinflammation to the pathophysiology of combined forms of affective and

addictive disorders remains insufficiently studied. **The aim** of this work was to investigate the clinical and dynamic features and to study the concentration of cytokines IL-1 α , IL-1 β , TNF α , IL-10, IL-13, TGF α in peripheral blood mononuclear cells of patients with alcohol dependence syndrome, affective disorder and comorbidity of alcohol dependence and affective disorder. **Patients and Methods:** 86 patients with alcohol dependence syndrome and affective disorders (F10.2, F31.3-31.5, F32, F33, ICD-10) were examined. The SIGH-SAD, CGI and HARS scales were used. The concentration of cytokines in lysates of peripheral blood mononuclear cells was determined using the Magnetic Lumine Assay Kit (Cloud-Clone Corp., China) and xMAP Technology on a Magpix analyzer (Luminex, USA). **Results:** the lowest severity of the disease characterized the patients with isolated alcoholism, while the longest duration of both affective and alcoholic diseases, the severity of the disease, and the intensity of anxiety disorders were found in patients with comorbidity of disorders. Patients are characterized by the increase of cytokines IL-1 α and IL-1 β in patients with isolated affective and addictive disorders. Patients with comorbidity of disorders are distinguished by a decrease in the content of the studied pro- and anti-inflammatory cytokines. **Conclusion:** the conducted study revealed features in the clinical dynamics and spectrum of cytokines in patients with alcohol dependence, affective disorders and their comorbid course.

Keywords: alcohol use disorders, affective disorders, comorbidity, immunoinflammation, cytokines

Funding: the research was supported by grant from the Russian Science Foundation No. 23-15-00338, <https://rscf.ru/project/23-15-00338/>.

For citation: Levchuk L.A., Mikhailitskaya E.V., Epimakhova E.V., Roschina O.V., Vasilieva S.N., Boiko A.S., Simutkin G.G., Bokhan N.A., Ivanova S.A. The content of immunoinflammation markers in peripheral blood mononuclears in alcohol dependence and affective disorders. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2026;24(2):60–72. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2026-24-2-60-72>

ВВЕДЕНИЕ

Аффективные и аддиктивные расстройства представляют собой актуальную проблему мирового масштаба, ежегодно внося значительный вклад в глобальное бремя болезней [1]. Широкая распространенность этих расстройств во всех возрастных группах оказывает негативное влияние на социальную адаптацию и качество жизни населения [2–6]. Распространенность депрессивных расстройств выше среди женщин, в то время как расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, включая алкоголизм, чаще наблюдаются у мужчин [7]. Показано, что у лиц с синдромом зависимости от алкоголя риск развития депрессии увеличивается в 2,4 раза [8]. Коморбидность аффективных и аддиктивных расстройств приводит к ухудшению клинических и динамических показателей, снижению уровня социальной адаптации и когнитивных функций пациентов, отказу от терапии, повышенному риску суицидов и снижению эффективности антидепрессивной терапии [9, 10].

В патогенетических механизмах аффективных расстройств и алкогольной зависимости можно выделить ряд общих факторов, одним из которых является дисфункция иммунной системы [11–14]. Дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами у пациентов с депрессивным расстройством подтверждается результатами многочисленных исследований. В мета-анализе Y. Dowlati и соавт. [15], где проводилась оценка TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-4, IL-2, IL-8, IL-10 и IFN- γ у пациентов с большой депрессией, показано повышение уровней TNF α и IL-6 у лиц с депрессией по сравнению со здоровым контролем. Аналогичные данные приведены С.А. Köhler и соавт. [16], которые продемонстрировали более высокие периферические показатели IL-6, TNF α , IL-10, IL-13 и IL-1RA у пациентов с депрессией по сравнению со здоровыми людьми. Показана вовлеченность в развитие депрессий юношеского возраста воспалительных реакций, проявляющихся высокими

концентрациями провоспалительных цитокинов TNF α и IL-6, а также С-реактивного белка [17].

Алкоголь, являясь токсичным веществом, поражает различные системы и органы, включая печень, сердце и легкие. Повреждение клеток в этих органах может приводить к активации иммунного ответа [18, 19]. Алкоголь также оказывает влияние на иммунные процессы, изменяя уровни ключевых сигнальных молекул: он повышает уровень IL-8 и снижает уровень TNF α в сыворотке крови [20]. Считается, что острое и умеренное употребление алкоголя связано с подавлением воспалительных реакций, а хроническое употребление алкоголя в больших дозах — с усилением воспаления [21]. У лиц с алкогольной зависимостью выявлена отрицательная связь уровня IL-10 с депрессией, тревогой и тягой к алкоголю [22]. В работе S.P. Neurope и соавт. [23] показаны высокие уровни IL-6, TNF α и IFN- γ в сыворотке крови пациентов с алкоголизмом и аффективным расстройством в анамнезе. М. Archer и соавт. [24] у пациентов с коморбидным течением депрессивного расстройства и алкоголизма наблюдали более высокие сывороточные уровни IL-6, IL-8, высокочувствительного С-реактивного белка (hs-CRP) по сравнению с пациентами без алкоголизма. Нами ранее показано повышение содержания IFN-2 α и IL-8 и снижение уровней IL-1RA и IL-10 в сыворотке крови пациентов с коморбидностью синдрома зависимости от алкоголя и аффективного расстройства по сравнению со здоровыми людьми [25].

Как следует из приведенных данных, большинство отечественных и зарубежных работ посвящены определению цитокинов в сыворотке крови, в то время как для раскрытия механизмов участия иммунновоспаления в развитии психических расстройств представляет интерес определение их концентрации непосредственно в иммунокомпетентных клетках. Иммунная система задействована в развитии как аффективных расстройств, так и алкогольной зависимости. Однако вклад иммунновоспалительных процессов в патогенетические

механизмы сочетанных форм аффективных и аддиктивных расстройств остается недостаточно изученным и требует дальнейших исследований. В связи с вышеизложенным были определены цель и задачи настоящей работы.

Цель исследования: установление вклада иммуновоспаления в патогенез коморбидности аффективного расстройства и алкогольной зависимости.

Задачи: характеристика клинико-динамических особенностей течения заболеваний; изучение концентрации цитокинов IL-1 α , IL-1 β , TNF α , IL-10, IL-13, TGF α в мононуклеарах периферической крови пациентов с синдромом зависимости от алкоголя, аффективным расстройством и пациентов с коморбидностью алкогольной зависимости и аффективных расстройств.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 86 пациентов с синдромом зависимости от алкоголя и/или аффективными расстройствами, проходивших лечение в клинике НИИ психического здоровья Томского НИМЦ.

Этические аспекты

Все пациенты подписали письменное информированное согласие после получения подробной информации об исследовании. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации 1964 г. с учетом поправок, принятых в 1975–2024 гг., и одобрено локальным этическим комитетом НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол ЛЭК №164 от 16.06.2023, дело №164/2.2023).

Ethical 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 Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (protocol #164 from 16.06.2023, case 164/2.2023). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2024.

Среди обследованных было 36 пациентов с синдромом зависимости от алкоголя (F10.2, МКБ-10) — группа F10, 31 пациент с текущим депрессивным эпизодом в рамках однократного депрессивного эпизода (F32.0–32.2 МКБ-10), рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) (F33.0–33.2) и биполярного аффективного расстройства (БАР) (F31.3–31.4) — группа F3 и 19 пациентов с коморбидностью синдрома зависимости от алкоголя и депрессивного эпизода — группа F10 + F3.

Критерии включения: наличие установленного диагноза депрессивного эпизода без психотической симптоматики в рамках БАР, РДР, единичного депрессивного эпизода и/или синдрома зависимости от алкоголя по МКБ-10, возраст 18–60 лет, согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: возраст старше 60 лет; наличие алкогольных психозов; психотической симптоматики в клинической картине аффективных

расстройств; органической, неврологической и тяжелой соматической патологии, приводящей к органной недостаточности; состояние, характеризующееся синдромом отмены алкоголя (F10.30); отказ от участия в исследовании.

Оценку тяжести заболевания и психического состояния пациента проводили в процессе терапии: при поступлении пациентов в стационар, на 14-й и 28-й дни лечения. Для объективной количественной оценки выраженности типичных и атипичных симптомов депрессии, динамики состояния на фоне проводимой терапии применяли шкалу SIGH-SAD (*Structured interview guide for the Hamilton depression rating scale, seasonal affective disorders*). Тяжесть состояния и эффективность терапии оценивали по шкале глобального клинического впечатления CGI (*Clinical Global Impression Scale*), включающей в себя подшкалы, оценивающие тяжесть состояния CGI-S (*The Clinical Global Impression — Severity Scale*) и динамику состояния CGI-I (*Clinical Global Impression — Improvement*). Оценку интенсивности тревоги проводили с помощью шкалы тревоги Гамильтона HARS (*Hamilton Anxiety Rating Scale*).

Объектом исследования послужили мононуклеары периферической крови. У всех обследуемых лиц после поступления в клинику до начала активной психофармакотерапии отбирали образцы крови из локтевой вены утром в период с 8.00 до 9.00 натошак. Из цельной крови со стабилизатором гепарином литья были выделены мононуклеары на градиенте плотности фиколл-урографина с последующим приготовлением клеточных лизатов с использованием реагентов MILLIPLEX MAP Lysis buffer for Multiplexing (Merck, Германия). Уровень аналитов исследовали путем определения концентрации цитокинов интерлейкина-1 альфа (IL-1 α), интерлейкина-1 бета (IL-1 β), фактора некроза опухоли альфа (TNF α), интерлейкина-10 (IL-10), интерлейкина-13 (IL-13), трансформирующего фактора роста альфа (TGF α) в лизатах мононуклеаров периферической крови с применением наборов Magnetic Lumine Assay Kit (Cloud-Clone Corp., Китай) и xMAP Technology на анализаторе Magpix (Luminex, США) на базе ЦКП Томского НИМЦ «Медицинская геномика». Детектируемую информацию обрабатывали с использованием программного обеспечения Luminex xPONENT с последующим экспортом данных в программу для обсчета MILLIPLEX Analyst 5.1 (Merck, Германия). Конечные результаты по количественному содержанию цитокинов представлены в пг/мл, что соответствует внутриклеточному содержанию исследуемых цитокинов в количестве клеток, равном 10 в 7-й степени клеток в 1 мл лизата (10 млн клеток).

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы SPSS, версия 26.0. Проверку на нормальность распределения значений переменных проводили по критерию Шапиро–Уилка. Данные выражали в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей. Для сравнения качественных величин использовали критерий χ^2 Пирсона. Сравнение исследуемых групп

Таблица 1. Социодемографические и клинические характеристики пациентов с синдромом зависимости от алкоголя (группа F10), аффективным расстройством (группа F3) и коморбидностью алкогольной зависимости и аффективного расстройства (группа F10 + F3)

Table 1 Sociodemographic and clinical characteristics of patients with alcohol dependence syndrome (group F10), affective disorder (group F3) and comorbidity of alcohol dependence and affective disorder (group F10 + F3)

Наименование показателя/Name of the indicator	Группа F10/ Group F10 (n = 36)	Группа F3/ Group F3 (n = 31)	Группа F10 + F3/ Group F10 + F3 (n = 19)	p, статистический критерий/p, statistical criterion
Возраст (лет)/Age (years)	44 (40,5; 50)	42 (28,75; 48)	39 (38; 47)	0,190, Краскела–Уоллиса
Пол/Sex	♀ — 30,6% ♂ — 69,4%	♀ — 66,7% ♂ — 33,3%	♀ — 18,75% ♂ — 81,25%	$\chi^2 = 13,33; p = 0,001$
Давность заболевания AP (лет)/Duration of AD (years)	–	3 (1; 12)	5 (2; 19)	0,273, Манна–Уитни
Давность заболевания A3 (лет)/Duration of AUD (years)	10 (5; 20)	–	13 (7,5; 25,5)	0,601, Манна–Уитни

Примечания: AP — аффективное расстройство; A3 — алкогольная зависимость; жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Notes: AD — affective disorder; AUD — alcohol use disorder; significant differences are bold.

проводили при помощи критерия Краскела–Уоллиса с последующими апостериорными попарными сравнениями с применением критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. Для сравнения связанных между собой показателей использовали непараметрические критерии Вилкоксона и Фридмана. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента Спирмена. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемые группы пациентов были сопоставимы по возрасту ($p = 0,190$), однако существенно различались по распределению мужчин и женщин (табл. 1). Среди пациентов с синдромом зависимости от алкоголя (группы F10 и F10 + F3) преобладали мужчины, в то время как в группу F3 вошли в основном женщины ($p = 0,001$), что соответствует эпидемиологическим данным о распространенности аффективных расстройств и алкогольной зависимости в популяции. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в возрасте пациентов трех сравниваемых групп, давность заболевания аффективными расстройствами в выделенных группах была намного меньше давности алкогольной зависимости, а алкогольная зависимость у обследуемых пациентов возникала в более раннем возрасте, чем аффективные расстройства. Так, медиана давности заболевания аффективными расстройствами в группах F3 и F10 + F3 составляет 3 (1; 12) и 5 (2; 19) лет соответственно, в то время как давность заболевания алкогольным расстройством в группах F10 и F10 + F3 составляет 10 (5; 20) и 13 (7,5; 25,5) лет соответственно. Как видно из табл. 1, абсолютные значения показателей давности заболеваний у пациентов с коморбидным течением расстройств превышали таковые у пациентов с изолированными аффективными и аддиктивными расстройствами.

На момент поступления в стационар наибольшая тяжесть депрессивной симптоматики по шкале SIGH-SAD была характерна для пациентов с аффективными

расстройствами (группы F3 и F10 + F3) (табл. 2). Лица с изолированными аффективными расстройствами (группа F3) отличались большей суммой баллов по данной шкале и большей выраженностью атипичных депрессивных симптомов по сравнению с двумя другими группами пациентов ($p = 0,001$). У пациентов с коморбидностью расстройств в отличие от изолированных форм заболеваний была больше выражена типичная депрессивная симптоматика ($p = 0,001$). В процессе терапии наблюдали значимое снижение тяжести депрессивной симптоматики во всех исследуемых группах пациентов ($p < 0,001$, критерий Вилкоксона), но тем не менее через 4 недели терапии выраженность депрессивной симптоматики сохранялась, и суммарный балл по шкале SIGH-SAD в группе пациентов F3 оставался наибольшим ($p = 0,001$).

Оценка тяжести состояния пациентов по шкале CGI-S выявила значимое снижение среднего суммарного балла в процессе терапии во всех группах пациентов ($p < 0,001$, критерий Фридмана) (табл. 3). При поступлении в стационар наибольшей тяжестью состояния отличались пациенты группы F10 + F3 ($p = 0,011$), в то время как к концу курса терапии пациенты группы F3 отличались наибольшим средним баллом по шкале CGI-S ($p = 0,004$).

Динамику степени улучшения состояния пациентов и эффективность терапии оценивали по подшкале «Improvement» шкалы CGI на 14-й и 28-й дни терапии (табл. 4). Как видно из таблицы, в группах пациентов наблюдалось статистически значимое снижение балла по шкале CGI-I в процессе терапии, что соответствовало улучшению клинического состояния пациентов ($p < 0,05$, критерий Вилкоксона). Однако средний балл по шкале CGI-I пациентов группы F3 к концу курса терапии был выше аналогичного показателя у пациентов групп F10 и F10 + F3 ($p = 0,039$, критерий Краскела–Уоллиса). Клиническая динамика в группе пациентов с аффективной патологией была менее выраженной по сравнению с пациентами с алкогольной зависимостью.

Оценка интенсивности тревоги с помощью шкалы HARS показала, что пациенты различались по уровню

Таблица 2. Динамика депрессивной симптоматики по шкале SIGH-SAD в группах обследованных пациентов, Me (25%Q–75%Q)**Table 2** Dynamics of depressive symptoms according to the SIGH-SAD scale in patient groups, Me (25%Q–75%Q)

Группа/Group	При поступлении/Before therapy			Через 28 дней/After 28 days of therapy		
	Типичные депрессивные симптомы/Typical depressive symptoms	Атипичные депрессивные симптомы/Atypical depressive symptoms	Сумма баллов/Score	Типичные депрессивные симптомы/Typical depressive symptoms	Атипичные депрессивные симптомы/Atypical depressive symptoms	Сумма баллов/Score
Группа F10/Group F10	12 (6; 17)	2 (0; 4)	14 (6; 20)	0 (0; 2)	0 (0; 1)	0 (0; 2)
Группа F3/Group F3	19 (16,5; 23)	6 (5; 8)	28 (23; 32)	5 (3,5; 6,5)	2 (1; 3,5)	7 (4,5; 10,5)
Группа F10 + F3/Group F10 + F3	20 (17; 25)	5 (2; 8)	26 (24; 28)	4 (0; 7)	1 (0; 2)	5 (0; 10)
<i>p</i> (критерий Краскела–Уоллиса)/ <i>p</i> (Kruskal–Wallis test)	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Note: significant differences are bold.

Таблица 3. Динамика тяжести состояния пациентов по шкале CGI-S, Me (25%Q–75%Q)**Table 3** Dynamics of the severity of patients' condition to the CGI-S scale, Me (25%Q–75%Q)

Наименование показателя/Name of the indicator	Группа F10/ Group F10 (<i>n</i> = 36)	Группа F3/ Group F3 (<i>n</i> = 31)	Группа F10 + F3/ Group F10 + F3 (<i>n</i> = 19)	<i>p</i> (критерий Краскела–Уоллиса)/ <i>p</i> (Kruskal–Wallis test)
CGI-S при поступлении/CGI-S on admission	4 (4; 4)	4 (4; 4,5)	5 (4; 5)	0,011
CGI-S на 14-й день терапии/CGI-S on day 14 of therapy	2 (2; 3)	3 (3; 3,5)	3 (2; 3,5)	0,001
CGI-S на 28-й день терапии/CGI-S on day 28 of therapy	2 (1; 2)	2 (2; 3)	2 (1; 3)	0,004

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Note: statistically significant differences are highlighted in bold.

Таблица 4. Динамика улучшения состояния больных по шкале CGI-I, Me (25%Q–75%Q)**Table 4** Dynamics of improvement of patients' condition to the CGI-S scale, Me (25%Q–75%Q)

Наименование показателя/Name of the indicator	Группа F10/ Group F10 (<i>n</i> = 36)	Группа F3/ Group F3 (<i>n</i> = 31)	Группа F10 + F3/ Group F10 + F3 (<i>n</i> = 19)	<i>p</i> (критерий Краскела–Уоллиса)/ <i>p</i> (Kruskal–Wallis test)
CGI-I на 14-й день терапии/CGI-I on day 14 of therapy	2 (1; 2)	3 (2; 3)	2 (1,5; 3)	0,001
CGI-I на 28-й день терапии/CGI-I on day 28 of therapy	1 (1; 2)	2 (1; 2)	1 (1; 2)	0,039

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Note: significant differences are bold.

Таблица 5. Динамика степени тяжести тревоги у пациентов по шкале HARS, Me (25%Q–75%Q)**Table 5** Dynamics of anxiety severity in patients to the HARS scale, Me (25%Q–75%Q)

Наименование показателя/Name of the indicator	Группа F10/ Group F10 (<i>n</i> = 36)	Группа F3/ Group F3 (<i>n</i> = 31)	Группа F10 + F3/ Group F10 + F3 (<i>n</i> = 19)	<i>p</i> (критерий Краскела–Уоллиса)/ <i>p</i> (Kruskal–Wallis test)
HARS при поступлении/HARS on admission	13 (7; 20)	16 (11,5; 23)	20 (14; 24)	0,036
HARS на 28-й день терапии/HARS on day 28 of therapy	0 (0; 2)	4 (2; 6,5)	4 (3; 6)	0,001

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Note: significant differences are bold.

тревоги как при поступлении в стационар, так и через 28 дней фармакотерапии ($p < 0,05$, критерий Краскела–Уоллеса) (табл. 5). Пациентов из группы F10 отличает наименьшая выраженность тревоги по сравнению с пациентами из групп F3 и F10 + F3. Во всех исследованных группах в процессе терапии выявлено статистически значимое снижение среднего суммарного балла по шкале HARS ($p < 0,001$, критерий Вилкоксона).

В представленном исследовании показаны клинико-динамические особенности психических расстройств у пациентов с синдромом зависимости от

алкоголя, аффективными расстройствами и коморбидностью данных расстройств. Клиническая картина при изолированном течении алкогольной зависимости характеризуется меньшей тяжестью (по итогам шкалы глобального клинического впечатления) и меньшей выраженностью симптомов тревоги. В то время как пациенты с коморбидностью синдрома зависимости от алкоголя и аффективного расстройства отличаются более выраженной тяжестью заболевания и психического состояния за счет типичной депрессивной симптоматики (по результатам шкалы SIGH-SAD, более

Таблица 6. Концентрации цитокинов в мононуклеарах периферической крови исследуемых пациентов, Ме (25%Q–75%Q)**Table 6** Cytokine concentrations in peripheral blood mononuclear cells of the studied patients, Me (25%Q–75%Q)

Наименование показателя/ Name of the indicator	Группа F10/Group F10 (n = 36)	Группа F3/Group F3 (n = 31)	Группа F10 + F3/Group F10 + F3 (n = 19)	p (критерий Краскела– Уоллиса)/p (Kruskal– Wallis test)
IL-1α, пг/мл	1,22 * (0,66; 1,40)	0,875 * (0,315; 1,26)	0,35 (0,255; 0,705)	0,002
IL-1β, пг/мл	4,76 * (2,40; 6,47)	4,46 * (2,625; 5,96)	2,84 (2,03; 3,69)	0,046
TNFα, пг/мл	20,75 (10,47; 41,57)	20,75 (8,78; 24,27)	7,15 (5,73; 34,74)	0,417
IL-10, пг/мл	2,16 * # (1,08; 3,16)	1,27 (0,77; 1,61)	0,99 (0,73; 2,42)	0,005
IL-13, пг/мл	4,25 (3,12; 7,76)	6,84 (4,1; 10,64)	5,48 (2,85; 8,57)	0,220
TGFα, пг/мл	0,975 # (0,33; 1,54)	0,34 (0,13; 0,99)	0,71 (0,18; 1,69)	0,016

Примечания: * — $p < 0,05$ по сравнению с группой F10 + F3, критерий Манна–Уитни; # — $p < 0,05$ по сравнению с группой F3, критерий Манна–Уитни; жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Notes: * — $p < 0.05$ compared with Group F10 + F3, Mann–Whitney test; # — $p < 0.05$ compared with Group F3, Mann–Whitney test; statistically significant differences are highlighted in bold.

Таблица 7. Корреляционные связи маркеров иммунновоспаления с клиническими характеристиками у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя (F10)**Table 7** Correlations of immunoinflammatory markers with clinical characteristics in patients with alcohol dependence syndrome (F10)

Параметры/Parameters	Коэффициент Спирмена (rs)/Spearman's coefficient (rs)	p
IL-1α и типичные депрессивные симптомы по шкале SIGH-SAD на момент поступления в стационар	–0,346	0,042
IL-1α и сумма баллов по шкале SIGH-SAD на момент поступления в стационар	–0,361	0,033
IL-1α и CGI-S на 28-й день терапии	0,374	0,032
IL-13 и CGI-S на 28-й день терапии	–0,442	0,010
IL-1β и CGI-I на 28-й день терапии	–0,421	0,023
IL-1α и HARS на момент поступления в стационар	–0,369	0,029
IL-1β и HARS на 28-й день терапии	0,383	0,037
IL-13 и HARS на 28-й день терапии	0,344	0,046

высокого среднего балла по шкале CGI-S) и интенсивности тревоги (о чем свидетельствуют показатели шкалы HARS). Эти отличия, наиболее вероятно, обусловлены большей продолжительностью как аффективного расстройства, так и алкогольной зависимости. Таким образом, наблюдение подтверждает данные других исследований, свидетельствующие о более тяжелом течении заболевания у пациентов с коморбидной патологией [26, 27].

Результаты определения содержания маркеров иммунновоспаления в мононуклеарах периферической крови пациентов представлены в табл. 6. Анализ профиля цитокинов выявил статистически значимые межгрупповые различия по содержанию IL-1α ($p = 0,002$), IL-1β ($p = 0,046$), IL-10 ($p = 0,005$) и TGFα ($p = 0,016$). Апостериорные сравнения исследуемых групп с использованием критерия Манна–Уитни показали, что пациенты из группы F10 по сравнению с пациентами из группы F10 + F3 характеризуются повышенным содержанием IL-1α ($p = 0,001$), IL-1β ($p = 0,031$) и IL-10 ($p = 0,028$) и по

сравнению с пациентами из группы F3 — повышенным содержанием IL-10 ($p = 0,002$) и TGFα ($p = 0,003$). Пациенты с аффективными расстройствами (группа F3) отличаются от пациентов с коморбидностью расстройств (группа F10 + F3) повышенным содержанием IL-1α ($p = 0,027$) и IL-1β ($p = 0,017$).

Оценку взаимосвязи между маркерами иммунновоспаления в мононуклеарах периферической крови и клинической выраженностью симптомов психических расстройств, оцениваемых по шкалам SIGH-SAD, CGI-S, CGI-I, HARS в трех точках исследования (при поступлении пациентов в стационар, а также на 14-й и 28-й дни терапии), осуществляли при помощи корреляционного анализа. В группе пациентов с синдромом зависимости от алкоголя выявлены многочисленные обратные корреляции между маркерами иммунновоспаления и клиническими характеристиками пациентов (табл. 7). Пациентов этой группы характеризует наличие взаимосвязей между уровнем цитокина IL-1α, выраженностью депрессивной симптоматики и тревожных расстройств

Таблица 8. Корреляционные связи маркеров иммуновоспаления с клиническими характеристиками у пациентов с коморбидностью алкогольной зависимости и аффективного расстройства (F10 + F3)

Table 8 Correlations of immunoinflammatory markers with clinical characteristics in patients with comorbidity of alcohol dependence and affective disorder (F10 + F3)

Параметры/Parameters	Коэффициент Спирмена (rs)/ Spearman's coefficient (rs)	p
IL-1α и типичные депрессивные симптомы по шкале SIGH-SAD на 28-й день терапии	–0,524	0,045
IL-1α и сумма баллов по шкале SIGH-SAD на 28-й день терапии	–0,532	0,041
TNFα и CGI-S на момент поступления в стационар	0,637	0,014
IL-10 и CGI-S на момент поступления в стационар	0,628	0,012
IL-13 и CGI-S на момент поступления в стационар	0,646	0,009
IL-1α и CGI-I на 28-й день терапии	–0,521	0,046

на момент поступления в стационар, а также тяжестью психического состояния на 28-й день терапии. Показаны ассоциации между уровнем цитокинов IL-1β и IL-13 и интенсивностью тревоги, тяжестью или улучшением клинического состояния на 28-й день терапии.

В группе пациентов с аффективным расстройством (F3) выявлена единственная обратная корреляция между уровнем противовоспалительного цитокина IL-10 и выраженностью атипичной депрессивной симптоматики по шкале SIGH-SAD на момент госпитализации в стационар ($r = -0,467$; $p = 0,014$).

Для лиц с коморбидностью алкогольной зависимости и аффективного расстройства (F10 + F3) характерно наличие отрицательных корреляционных связей между уровнем IL-1α и выраженностью депрессивной симптоматики и улучшением клинического состояния на 28-й день терапии. Выявлена прямая зависимость тяжести психического состояния на 28-й день терапии от уровня таких маркеров иммуновоспаления, как TNFα, IL-10 и IL-13 в мононуклеарах периферической крови пациентов на момент поступления в стационар.

Выявленные корреляционные взаимосвязи указывают на зависимость выраженности депрессивной и тревожной симптоматики, а также тяжести или улучшения клинического состояния на 28-й день терапии от уровня про- и противовоспалительных цитокинов в мононуклеарах периферической крови пациентов на момент поступления в стационар.

Таким образом, проведенное исследование пациентов с синдромом зависимости от алкоголя, с текущим депрессивным эпизодом, а также с коморбидностью алкогольной зависимости и аффективного расстройства выявило наименьшую тяжесть заболевания у пациентов с изолированным синдромом зависимости от алкоголя, в то время как наибольшая давность как аффективного расстройства, так и алкогольной зависимости, тяжесть заболевания и психического состояния, а также выраженность проявлений тревоги установлены у пациентов с коморбидностью указанных расстройств.

Настоящее исследование выявило дисбаланс в содержании про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя

и/или аффективными расстройствами. Цитокиновый дисбаланс у пациентов из группы F10 проявлялся в повышении содержания провоспалительных цитокинов IL-1α и IL-1β и повышении противовоспалительного цитокина IL-10 по сравнению с группой F10 + F3. У лиц группы F3 выявлено увеличение уровня провоспалительных цитокинов IL-1α и IL-1β по сравнению с группой F10 + F3. Пациентов с коморбидностью алкоголизма и аффективного расстройства отличает снижение содержания исследуемых про- и противовоспалительных цитокинов по сравнению с пациентами с изолированными формами указанных расстройств

ОБСУЖДЕНИЕ

Иммунная система, являясь ключевым регулятором стрессовой мобилизации, инициирует комплекс компенсаторно-адаптивных реакций, направленных на предупреждение развития патологических изменений и нарушения гомеостаза [28, 29]. Главными звеньями стресс-реагирующей системы являются симпатoadrenalовая и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая структуры, секретирующие гормоны (адреналин, норадреналин и кортизол), взаимодействующие с рецепторами нервных, эндокринных и иммунных клеток. Активированные гормонами лейкоциты, попадая в кровоток, распределяются по различным тканям организма и вызывают иммунные ответы [30]. Хронический стресс вызывает на первом этапе активацию, а далее супрессию иммунного ответа посредством секреции иммуоцитами про- и противовоспалительных цитокинов. Иммуносупрессия способствует развитию болезненных состояний, приводящих к соматической и психической патологии [31–33].

Настоящее исследование выявило особенности в спектре цитокинов в мононуклеарах периферической крови пациентов с синдромом зависимости от алкоголя и/или аффективными расстройствами, проявляющиеся в повышении содержания провоспалительных цитокинов IL-1α и IL-1β у пациентов с изолированными формами расстройств. Дополнительно к этому у пациентов с изолированным алкоголизмом повышен уровень противовоспалительного цитокина IL-10. Спектр

цитокинов пациентов с коморбидностью аффективных расстройств и алкоголизма отличается снижением содержания исследуемых про- и противовоспалительных цитокинов.

IL-1 α и IL-1 β , относящиеся к одному подсемейству семейства IL-1, являются архетипичными провоспалительными цитокинами и взаимно контролируют выработку друг друга [34]. Связываясь с общим рецептором IL-1R1, они вызывают идентичные провоспалительные эффекты, к которым относятся активация ключевых факторов транскрипции, связанных с воспалительными и иммунными реакциями, приводящими к экспрессии множества медиаторов, управляющих развитием иммунного ответа [35]. Данные сигнальные каскады включают синтез других цитокинов, таких как IL-2, IL-6, интерфероны или хемокины, продукцию простагландинов, экспрессию молекул адгезии эндотелиальными клетками, что обеспечивает миграцию иммунных клеток в ткани, активацию Т-хелперов, созревание и клональную экспансию В-клеток, которые активируют адаптивный иммунитет [36].

IL-1 α и IL-1 β , действуя синергически с другими медиаторами, участвуют в аутокринной, паракринной и эндокринной передаче сигналов в качестве иммуномодулирующих агентов и вызывают как местные, так и системные эффекты. IL-1 α является основным фактором местного воспаления, которое быстро переходит в опосредованную IL-1 провоспалительную петлю, характеризующуюся секрецией IL-1 β , действующего как главный регулятор системного воспаления, поскольку его продукция инфильтрирующими макрофагами и циркулирующими моноцитами выводит воспаление за пределы локального уровня. В связи с чем цитокины семейства IL-1 играют центральную роль в патогенезе многочисленных состояний, характеризующихся воспалением органов или тканей [35].

В проведенном нами ранее исследовании выявлено повышение содержания IL-1 β в сыворотке крови пациентов с изолированным алкоголизмом по сравнению с лицами с коморбидностью синдрома зависимости от алкоголя и аффективного расстройства [25]. Активация сигнальных путей фактора транскрипции митоген-активируемой протеинкиназы MAPK (p38, JNK) и активаторного белка 1 AP-1 (c-Fos/c-Jun), наблюдаемая в исследовании алкогольной зависимости S. Leclercq и соавт. [37], связана с транскрипцией IL-1 β , IL-8 и IL-18 [38]. Повышенная экспрессия мРНК IL-1 β и IL-18, повышение уровня IL-1 β в плазме крови и секреция активной формы белка IL-1 β в культуральной среде мононуклеарных клеток периферической крови пациентов с алкогольной зависимостью свидетельствуют об активации инфламмы посредством сигнальных путей MAPK и AP-1 [37]. Активация инфламмы, мультибелкового комплекса, запускает созревание и секрецию провоспалительных цитокинов. Вероятно, данный каскад объясняет выявленное нами повышение содержания провоспалительных цитокинов в мононуклеарах периферической крови пациентов с изолированными

формами алкоголизма и аффективных расстройств. Участие активированных иммунновоспалительных путей в развитии депрессивных расстройств подтверждается многочисленными литературными данными. Показан вклад противовоспалительной активности моноцитов в развитие системного иммунного воспаления при депрессивных состояниях [39]. В метаанализах Y. Dowlati и соавт. [15] и С.А. Köhler и соавт. [16] сообщается о повышенном уровне воспалительных медиаторов у пациентов с депрессивными расстройствами.

Ведущую роль в регуляции воспаления и восстановления гомеостаза отводят IL-10, который посредством снижения активности антиген-презентирующих клеток способствует снижению экспрессии провоспалительных цитокинов микроглией [40]. S.P. Neupane и соавт. [23] предполагают наличие связи уровня IL-10 с частотой и интенсивностью употребления алкоголя и дальнейшей иммуносупрессией у пациентов с коморбидным течением алкоголизма и депрессии. У лиц с алкогольной зависимостью выявлена отрицательная связь уровня IL-10 с депрессией, тревогой и тягой к алкоголю [22]. Показана тенденция к снижению уровня IL-10 и значимое снижение IL-13 в сыворотке крови пациентов с коморбидным течением расстройств по сравнению с «чистым» алкоголизмом и аффективными расстройствами [25]. В настоящем исследовании выявлен значимо повышенный уровень IL-10 у пациентов с изолированным алкоголизмом по сравнению с аффективными расстройствами и коморбидностью расстройств.

Наряду с однонаправленным изменением содержания цитокинов IL-1 α , IL-1 β , TNF α , IL-10 у пациентов с изолированными формами алкоголизма и аффективных расстройств, стоит отметить выявленное нами повышение содержания TGF α у пациентов с алкоголизмом по сравнению с лицами с аффективными расстройствами ($p = 0,003$). TGF α , относящийся к семейству факторов роста, играет важную роль в регуляции специфических реакций иммунной системы за счет способности индуцировать Т-регуляторные клетки. В исследовании K. Bialek [41] впервые показана связь между однонуклеотидным полиморфизмом rs2166975 гена *TGFA* и риском развития депрессивного расстройства. Выявленное нами снижение содержания TGF α в лизатах мононуклеаров периферической крови пациентов с изолированными аффективными расстройствами свидетельствует о возможности использования уровня TGF α в качестве биологического маркера аффективных расстройств.

В настоящем исследовании показано повышение содержания воспалительных цитокинов в мононуклеарах периферической крови пациентов с изолированными формами алкоголизма и аффективных расстройств и снижение содержания исследуемых маркеров иммунновоспаления у лиц с коморбидностью данных расстройств. Снижение содержания защитных противовоспалительных факторов, которое наблюдается у пациентов с коморбидным течением синдрома

зависимости от алкоголя и аффективного расстройства, вероятно, свидетельствует о недостаточности иммунного ответа и нарушении механизма адаптации. Во всех исследованных выборках пациентов показано, что функциональные связи цитокиновой сети отклоняются от детерминированных алгоритмов и приобретают патологический характер, что, вероятно, указывает на компенсаторное взаимодействие сил про- и противовоспалительных цитокинов как основных регуляторов нейровоспаления.

Проведенное исследование имеет некоторые ограничения. Во-первых, относительно небольшой объем исследовательской выборки пациентов с коморбидностью алкогольной зависимости и аффективных расстройств за счет жестких критериев включения/невключения снижает репрезентативность и ограничивает обобщение данных. Во-вторых, отсутствие контрольной группы психически здоровых лиц, связанное с дизайном настоящего исследования, ограничивает интерпретацию выявленных закономерностей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование выявило клинико-динамические особенности пациентов с изолированными формами зависимости от алкоголя, аффективного расстройства и коморбидностью данных расстройств, заключающиеся в наименьшей тяжести заболевания у пациентов с изолированным алкоголизмом, а также наибольшей давности как аффективного расстройства, так и алкогольной зависимости, тяжести заболевания и интенсивности тревоги у пациентов с коморбидностью этих расстройств. Установленный дисбаланс в содержании про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя и/или аффективными расстройствами характеризуется повышенным содержанием цитокинов IL-1 α и IL-1 β у пациентов с изолированными аффективными расстройствами и алкогольной зависимостью и сниженным содержанием исследуемых про- и противовоспалительных цитокинов у лиц с коморбидностью алкоголизма и аффективного расстройства. Выявленные взаимосвязи между маркерами иммунновоспаления в мононуклеарах периферической крови и клинической выраженностью симптомов психических расстройств в перспективе могут быть использованы для дальнейшего прогноза ответа на терапию и течения заболевания. Дальнейшие исследования на расширенных выборках пациентов позволят уточнить выявленные патогенетические закономерности и возможность использования уровня TGF α в качестве биологического маркера аффективных расстройств и будут способствовать поиску новых терапевтических мишеней.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. GBD 2021 Risk Factors Collaborators Global burden and strength of evidence for 88 risk factors in 204

- countries and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024;403:2162–2203. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00933-4
2. Бохан НА, Рощина ОВ, Счастный ЕД, Симуткин ГГ, Иванова СА. Коморбидность аффективных расстройств и алкогольной зависимости: коллективная монография. Томск: Интегральный переплет, 2021:144.
Boxan NA, Roshchina OV, Schastnyj ED, Simutkin GG, Ivanova SA. Komorbidnost' affektivny'x rasstrojstv i alkogol'noj zavisimosti: kollektivnaya monografiya. Tomsk: Integral'ny'j pereplet, 2021:144. (In Russ.).
3. Калед ВГ. Депрессия — ведущая проблема клинической психиатрии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123:(11–2):7–8. doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro20231231127>
Kaleda VG. Depression is the leading problem of clinical psychiatry. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123:(11–2):7–8. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro20231231127
4. Краснов ВН. Депрессия: масштаб проблемы и возможности преодоления. *Психическое здоровье*. 2023;18(8):68–69. doi: 10.25557/2074-014X.2023.08.68-69
Krasnov VN. Depression: a large-scale problem, and possibilities to overcome it. *Mental health*. 2023;18(8):68–69. (In Russ.). doi: 10.25557/2074-014X.2023.08.68-69
5. Bessonova L, Ogden K, Doane MJ, O'Sullivan AK, Tohen M. The Economic Burden of Bipolar Disorder in the United States: A Systematic Literature Review. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2020;12:481–497. doi: 10.2147/CEOR.S259338
6. Culpepper L, Martin A, Nabulsi N, Parikh M. The Humanistic and Economic Burden Associated with Major Depressive Disorder: A Retrospective Cross-Sectional Analysis. *Adv Ther*. 2024;41(5):1860–1884. doi: 10.1007/s12325-024-02817-w
7. Rehm J, Shield KD. Global Burden of Disease and the Impact of Mental and Addictive Disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2019;21(2):10. doi: 10.1007/s11920-019-0997-0
8. Saha S, Lim CC, Degenhardt L, Cannon DL, Bremner M, Prentis F, Lawrence Z, Heffernan E, Meurk C, Reilly J, McGrath JJ. Comorbidity between mood and substance-related disorders: A systematic review and meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry*. 2022;56(7):757–770. doi: 10.1177/00048674211054740
9. Neupane SP. Neuroimmune Interface in the Comorbidity between Alcohol Use Disorder and Major Depression. *Front Immunol*. 2016; 7:655. doi: 10.3389/fimmu.2016.00655
10. Vasilieva SN, Simutkin GG, Schastnyy ED, Bokhan NA. Clinical-Dynamic Features of Affective Disorders Comorbid with Alcohol Dependence. *Int J Ment Health Addiction*. 2022;20:3221. <https://doi.org/10.1007/s11469-020-00269-1>

11. Иванова СА, Лосенков ИС, Левчук ЛА, Бойко АС, Вялова НМ, Симуткин ГГ, Бохан НА. Депрессивные расстройства: гипотезы патогенеза и потенциальные биологические маркеры. Новосибирск, Изд-во СО РАН, 2018:199.
Ivanova SA, Losenkov IS, Levchuk LA, Bojko AS, Vyalova NM, Simutkin GG, Boxan NA. Depressivny'e rasstrojstva: gipotezy` patogeneza i potencial`ny'e biologicheskie markery`. Novosibirsk, Izd-vo SO RAN, 2018:199. (In Russ.).
12. Leonard BE, Wegener G. Inflammation, insulin resistance and neuroprogression in depression. *Acta Neuropsychiatr.* 2020;32(1):1–9. doi: 10.1017/neu.2019.17
13. Loonen AJ, Ivanova SA. Circuits Regulating Pleasure and Happiness-Mechanisms of Depression. *Front Hum Neurosci.* 2016;10;10:571. doi: 10.3389/fnhum.2016.00571
14. Mikhailitskaya EV, Vyalova NM, Bokhan NA, Ivanova SA. Alcohol-Induced Activation of Chemokine System and Neuroinflammation Development. *Biochemistry (Mosc).* 2024;89(11):1889–1903. doi: 10.1134/S0006297924110038
15. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, Lancôt KL. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry.* 2010;67(5):446–57. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033
16. Köhler CA, Freitas TH, Maes M, de Andrade NQ, Liu CS, Fernandes BS, Stubbs B, Solmi M, Veronese N, Herrmann N, Raison CL, Miller BJ, Lancôt KL, Carvalho AF. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr Scand.* 2017;135(5):373–387. doi: 10.1111/acps.12698
17. Зозуля СА, Омельченко МА, Отман ИН, Сарманова ЗВ, Мигалина ВВ, Калед ВГ, Ключник ТП. Особенности воспалительных реакций у пациентов с юношескими депрессиями с клинически высоким риском психоза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2023;123(11–2):55–61. doi: 10.17116/jnevro202312311255
Zozulya SA, Omelchenko MA, Otman IN, Sarmanova ZV, Migalina VV, Kaleda VG, Klyushnik TP. Features of inflammatory reactions in patients with juvenile depression with a clinically high risk of psychosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2023;123(11–2):55–61. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202312311255
18. Crews FT, Bechara R, Brown LA, Guidot DM, Mandrekar P, Oak S, Qin L, Szabo G, Wheeler M, Zou J. Cytokines and alcohol. *Alcohol Clin Exp Res.* 2006;30(4):720–30. doi: 10.1111/j.1530-0277.2006.00084.x
19. Fujimoto M, Uemura M, Nakatani Y, Tsujita S, Hoppe K, Tamagawa T, Kitano H, Kikukawa M, Ann T, Ishii Y, Kojima H, Sakurai S, Tanaka R, Namisaki T, Noguchi R, Higashino T, Kikuchi E, Nishimura K, Takaya A, Fukui H. Plasma endotoxin and serum cytokine levels in patients with alcoholic hepatitis: relation to severity of liver disturbance. *Alcohol Clin Exp Res.* 2000;24(4 Suppl):48S–54S.
20. Hillmer AT, Nadim H, Devine L, Jatlow P, O'Malley SS. Acute alcohol consumption alters the peripheral cytokines IL-8 and TNF- α . *Alcohol.* 2020;85:95–99. doi: 10.1016/j.alcohol.2019.11.005
21. Szabo G, Mandrekar P. A recent perspective on alcohol, immunity, and host defense. *Alcohol Clin Exp Res.* 2009;33(2):220–32. doi: 10.1111/j.1530-0277.2008.00842.x
22. Leclercq S, Cani PD, Neyrinck AM, Stärkel P, Jamar F, Mikolajczak M, Delzenne NM, de Timary P. Role of intestinal permeability and inflammation in the biological and behavioral control of alcohol-dependent subjects. *Brain Behav Immun.* 2012;26(6):911–8. doi: 10.1016/j.bbi.2012.04.001
23. Neupane SP, Lien L, Martinez P, Aukrust P, Ueland T, Mollnes TE, Hestad K, Bramness JG. High frequency and intensity of drinking may attenuate increased inflammatory cytokine levels of major depression in alcohol-use disorders. *CNS Neurosci Ther.* 2014;20(10):898–904. doi: 10.1111/cns.12303
24. Archer M, Niemelä O, Luoto K, Kultti J, Hämäläinen M, Moilanen E, Koivukangas A, Leinonen E, Kampman O. Status of inflammation and alcohol use in a 6-month follow-up study of patients with major depressive disorder. *Alcohol.* 2019;81:21–26. doi: 10.1016/j.alcohol.2019.02.001
25. Mednova IA, Levchuk LA, Boiko AS, Roschina OV, Simutkin GG, Bokhan NA, Loonen AJM, Ivanova SA. Cytokine level in patients with mood disorder, alcohol use disorder and their comorbidity. *World J Biol Psychiatry.* 2023;24(3):243–253. doi: 10.1080/15622975.2022.2095439
26. Васильева СН, Симуткин ГГ, Счастный ЕД, Лебедева ЕВ, Бохан НА. Аффективные расстройства при коморбидности с алкогольной зависимостью: клинико-динамические особенности, уровень социальной адаптации больных. *Бюллетень сибирской медицины.* 2020;19(1):29–35. doi: 10.20538/1682-0363-2020-1-29-35
Vasilieva SN, Simutkin GG, Schastnyy ED, Lebedeva EV, Bokhan NA. Affective disorders in comorbidity with alcohol addiction: clinical and dynamic features, social adaptation level of patients. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2020;19(1):29–35. (In Russ.). doi: 10.20538/1682-0363-2020-1-29-35
27. Васильева СН, Симуткин ГГ, Счастный ЕД, Суровцева АК, Украинцев ИИ, Алтынбеков КС. Сочетание аффективных расстройств и алкогольной зависимости: клиническое значение коморбидности, социальная адаптация пациентов. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2022;4(117):14–21. doi: 10.26617/1810-3111-2022-4(117)-14-21
Vasilieva SN, Simutkin GG, Schastnyy ED, Surovtseva AK, Ukraintsev II, Altynbekov KS. Combination of mood disorders and alcohol dependence: clinical significance of comorbidity, social adaptation of patients. *Siberian Herald of Psychiatry and*

- Addiction Psychiatry*. 2022;4(117):14–21. (In Russ.). doi: 10.26617/1810-3111-2022-4(117)-14-21
28. Andersson U, Tracey KJ. Reflex principles of immunological homeostasis. *Annu Rev Immunol*. 2012;30:313–335. doi: 10.1146/annurev-immunol-020711-075015
 29. Felger JC. Role of Inflammation in Depression and Treatment Implications. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;250:255–286. doi: 10.1007/164_2018_166
 30. Dhabhar FS, Malarkey WB, Neri E, McEwen BS. Stress-induced redistribution of immune cells — from barracks to boulevards to battlefields: a tale of three hormones — Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocr*. 2012;37(9):1345–1368. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.05.008
 31. Coulter L, Ibrahim M, Patel R, Agius M. Linking the psychosocial aetiology and neurobiology of unipolar depression. *Psychiatr Danub*. 2017;29(3):441–446.
 32. Le Bras A. Chronic stress and inflammation. *Lab Anim (NY)*. 2021;50(11):309. doi: 10.1038/s41684-021-00884-y
 33. Vandewalle J, Luybaert A, De Bosscher K, Libert C. Therapeutic Mechanisms of Glucocorticoids. *Trends Endocrinol Metab*. 2018;29(1):42–54. doi: 10.1016/j.tem.2017.10.010
 34. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev*. 2018;281(1):8–27. doi: 10.1111/imr.12621
 35. Cavalli G, Colafrancesco S, Emmi G, Imazio M, Lopalco G, Maggio MC, Sota J, Dinarello CA. Interleukin 1 α : a comprehensive review on the role of IL-1 α in the pathogenesis and treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun Rev*. 2021;20(3):102763. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102763
 36. Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:519–550. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132612
 37. Leclercq S, De Saeger C, Delzenne N, de Timary P, Stärkel P. Role of inflammatory pathways, blood mononuclear cells, and gut-derived bacterial products in alcohol dependence. *Biol Psychiatry*. 2014;76(9):725–33. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.02.003
 38. Kang JS, Yoon YD, Lee KH, Park SK, Kim HM. Costunolide inhibits interleukin-1 β expression by down-regulation of AP-1 and MAPK activity in LPS-stimulated RAW 264.7 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;313(1):171–7. doi: 10.1016/j.bbrc.2003.11.109
 39. Васильева ЕФ, Савушкина ОК, Прохорова ТА, Терешкина ЕБ, Бокша ИС, Сизов СВ, Олейчик ИВ. Провоспалительная активность моноцитов и активность глутатион-зависимых ферментов в эритроцитах крови у женщин с депрессивными состояниями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(6):120–125. doi: 10.26617/1810-3111-2022-4(117)-14-21
 - Vasilyeva EF, Savushkina OK, Prokhorova TA, Tereshkina EB, Boksha IS, Sizov SV, Oleichik IV. Proinflammatory activity of monocytes and activity of glutathione-dependent enzymes in red blood cells in women with depressive conditions. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(6):120–125. doi: 10.26617/1810-3111-2022-4(117)-14-21
 40. Lobo-Silva D, Carriche GM, Castro AG, Roque S, Saraiva M. Balancing the immune response in the brain: IL-10 and its regulation. *J Neuroinflammation*. 2016;13(1):297. doi: 10.1186/s12974-016-0763-8
 41. Bialek K, Czarny P, Watala C, Wigner P, Talarowska M, Galecki P, Szemraj J, Sliwinski T. Novel association between TGFA, TGFB1, IRF1, PTGS2 and IKBKB single-nucleotide polymorphisms and occurrence, severity and treatment response of major depressive disorder. *PeerJ*. 2020;8:e8676. doi: 10.7717/peerj.8676

Сведения об авторах

Людмила Александровна Левчук, доктор биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория молекулярной генетики и биохимии, НИИ психического здоровья, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

levchukniipz@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1982-8492>

Екатерина Викторовна Михалицкая, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, отделение аффективных состояний, НИИ психического здоровья, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

uzen63@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7085-2741>

Елена Викторовна Епимахова, кандидат биологических наук, научный сотрудник, отделение аддиктивных состояний, НИИ психического здоровья, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

elenaepimakhova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9304-4496>

Ольга Вячеславовна Рощина, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, отделение аффективных состояний, НИИ психического здоровья, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

roshchinaov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2246-7045>

Светлана Николаевна Васильева, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, отделение аффективных состояний, НИИ психического здоровья, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

vasilievasn@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0939-0856>

Анастасия Сергеевна Бойко, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория молекулярной генетики и биохимии, НИИ психического здоровья, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

anastasya-iv@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2955-9057>

Герман Геннадьевич Симуткин, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, отделение аффективных состояний, НИИ психического здоровья, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

ggsimutkin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9813-3789>

Николай Александрович Бохан, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор, НИИ психического здоровья, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», кафедра психотерапии и психологического консультирования, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск, Россия

bna909@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1052-855X>

Светлана Александровна Иванова, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, заведующий лабораторией молекулярной генетики и биохимии, НИИ психического здоровья, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», кафедра психиатрии, психотерапии, наркологии с курсом медицинской психологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

ivanovaniipz@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7078-323X>

Information about the authors

Lyudmila A. Levchuk, Dr. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

levchukniipz@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1982-8492>

Ekaterina V. Mikhailitskaya, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Affective States, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

uzen63@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7085-2741>

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

elenaepimakhova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9304-4496>

Olga V. Roschina, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Affective States, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

roshchinaov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2246-7045>

Svetlana N. Vasilieva, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Affective States, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

vasilievasn@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0939-0856>

Anastasiia S. Boiko, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

anastasya-iv@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2955-9057>

German G. Simutkin, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Affective States, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

ggsimutkin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9813-3789>

Nikolay A. Bokhan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Director of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Department of Psychotherapy and Psychological Counseling, National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia

bna909@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1052-855X>

Svetlana A. Ivanova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy director for scientific work, Head of laboratory, Molecular Genetics and Biochemistry Laboratory, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Department of Psychiatry, Psychotherapy, Narcology with a Course in Medical Psychology, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russia

ivanovaniipz@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7078-323X>

Вклад авторов

Левчук Л.А. — концептуализация, методология, анализ, создание рукописи и редактирование;

Михалицкая Е.В. — сбор данных, проведение исследования, анализ и редактирование;

Епимахова Е.В. — сбор данных, проведение исследования;

Рощина О.В. — сбор данных, проведение исследования и редактирование;

Васильева С.Н. — сбор данных, проведение исследования и редактирование;

Бойко А.С. — методология, проведение исследования;

Симуткин Г.Г. — получение финансирования, администрирование проекта и редактирование;

Бохан Н.А. — методология, администрирование проекта;

Иванова С.А. — концептуализация, методология, ресурсы, администрирование проекта и редактирование.

Authors' contributions

Lyudmila A. Levchuk — conceptualization, methodology, analysis, writing the original draft and editing

Ekaterina V. Mikhailitskaya — data acquisition, investigation, analysis, review and editing;

Elena V. Epimakhova — data acquisition, investigation;

Olga V. Roschina — data acquisition, investigation, review and editing;

Svetlana N. Vasilieva — data acquisition, investigation, review and editing;

Anastasiia S. Boiko — methodology, investigation;

German G. Simutkin — funding acquisition, data administration, review and editing;

Nikolay A. Bokhan — methodology, data administration;

Svetlana A. Ivanova — conceptualization, methodology, data administration, review and editing.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interests.

Дата поступления 11.09.2025
Received 11.09.2025

Дата рецензирования 29.01.2026
Revised 29.01.2026

Дата принятия к публикации 30.01.2026
Accepted for publication 30.01.2026