

DOI: <https://doi.org/10.60797/BMED.2025.6.4>**ЦИТОКИНЫ И НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ БЕЛКИ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ЗАВИСИМОСТИ ОТ АЛКОГОЛЯ**

Научная статья

Юркевич М.Ю.^{1,*}, Ибрагимова Ж.А.², Абдул А.К.³, Казачок А.В.⁴, Гончарик А.В.⁵, Колесникова Т.С.⁶, Давидовский С.В.⁷¹ ORCID : 0000-0002-5082-5874;² ORCID : 0009-0007-9377-4601;³ ORCID : 0009-0006-3307-2723;⁵ ORCID : 0000-0002-1841-3634;⁶ ORCID : 0000-0002-2961-0465;⁷ ORCID : 0000-0003-3955-8936;^{1, 2, 3, 5, 6, 7} Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь⁴ Минский областной клинический центр «Психиатрия-наркология», Минск, Беларусь

* Корреспондирующий автор (marija4567[at]gmail.com)

Аннотация

Дисбаланс цитокинов и нейротрофических факторов в результате действия этанола занимает одно из ключевых мест в формировании алкогольной зависимости. В статье представлены данные о содержании циркулирующих цитокинов (ИЛ-1 β , -4, -6, -10, ФНО- α), структурных белков нейронов (NSE, pTau), глиальных биомаркеров (GFAP, MBP, S-100B) и нейротрофина (BDNF) у 20 пациентов с верифицированным диагнозом «синдром зависимости от алкоголя». По сравнению со здоровыми лицами в плазме пациентов наблюдается статистически значимое снижение содержания общего белка миелина (MBP), кальция-связывающего протеина S-100B, наряду с повышением концентрации нейротрофического фактора головного мозга (BDNF). При этом у лиц мужского пола, злоупотребляющих алкоголем, концентрация BDNF выше аналогичного показателя у пациентов женского пола.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, цитокины, нейроспецифические белки, биомаркеры, нейротрофический фактор головного мозга.

CITOKINES AND NEUROSPECIFIC PROTEINS IN PATIENTS WITH ALCOHOL DEPENDENCE SYNDROME

Research article

Yurkevich M.Y.^{1,*}, Ibragimova Z.A.², Abdul A.K.³, Kazachok A.V.⁴, Goncharik A.V.⁵, Kolesnikova T.S.⁶, Davidovskii S.V.⁷¹ ORCID : 0000-0002-5082-5874;² ORCID : 0009-0007-9377-4601;³ ORCID : 0009-0006-3307-2723;⁵ ORCID : 0000-0002-1841-3634;⁶ ORCID : 0000-0002-2961-0465;⁷ ORCID : 0000-0003-3955-8936;^{1, 2, 3, 5, 6, 7} Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus⁴ Minsk Regional Clinical Center "Psychiatry-Narcology", Minsk, Belarus

* Corresponding author (marija4567[at]gmail.com)

Abstract

The imbalance of cytokines and neurotrophic factors resulting from the effects of ethanol plays a key role in the development of alcohol dependence. The article presents data on the content of circulating cytokines (IL-1 β , -4, -6, -10, TNF- α), neuronal structural proteins (NSE, pTau), glial biomarkers (GFAP, MBP, S-100B) and neurotrophin (BDNF) in 20 patients with a verified diagnosis of alcohol dependence syndrome. Compared to healthy individuals, a statistically significant decrease in the content of total myelin basic protein (MBP) and calcium-binding protein S-100B was observed in the plasma of patients, along with an increase in the concentration of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). At the same time, in males who abuse alcohol, the concentration of BDNF is higher than in female patients.

Keywords: alcohol addiction, cytokines, neurospecific proteins, biomarkers, brain-derived neurotrophic factor.

Введение

Алкогольная зависимость является серьезной и многогранной проблемой общественного здоровья, имеющей значительные социальные и экономические последствия. Согласно данным Национального статистического комитета, в Республике Беларусь в 2023 году численность лиц с алкогольной зависимостью, состоящих под диспансерным наблюдением в организациях здравоохранения, составляла 1 773,4 человек на 100 000 населения. Ежегодно данный диагноз устанавливается впервые около 14 200 человек (154,7 лиц на 100 000 населения) [1]. Чрезмерное употребление алкоголя относится к ведущим причинам, способствующим возникновению различных заболеваний и преждевременной смерти (до 5% от общей летальности населения). Существующие методы терапии алкогольной

зависимости, как правило, не являются гарантией стойкой ремиссии. В течение первых шести месяцев вероятность срыва ремиссии наблюдается у 60% пациентов [2].

Алкоголь влияет на ключевые свойства центральной нервной системы: возбудимость, синаптическую передачу, пластичность. Развитие синдрома алкогольной зависимости сопровождается нарушением нейрональных цепей, дисбалансом иммунных и гормональных факторов, нейромедиаторов, а также структурными изменениями тканей головного мозга [3], [4], [5], [6].

Изучение нейроиммунных аспектов формирования алкогольной зависимости, а также оценка взаимосвязи между структурно-функциональными нарушениями нервной системы и клинико-лабораторными особенностями пациентов позволит объяснить патогенез расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ. Кроме того, актуальной проблемой остается поиск биологических маркеров для оценки эффективности терапии при алкогольной зависимости и прогноза длительности терапевтической ремиссии.

Цель — изучить содержание циркулирующих про/противовоспалительных цитокинов и нейроспецифических белков у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя.

Методы и принципы исследования

Исследуемую группу составили пациенты с алкогольной зависимостью, состоящие на наркологическом учёте в учреждении здравоохранения «Минский областной клинический центр «Психиатрия-наркология». Включение пациентов в исследование осуществлялось в соответствии со следующими критериями: верифицированный по МКБ-10 диагноз F10.2 «синдром зависимости от алкоголя», наличие письменного информированного согласия, отсутствие в анамнезе черепно-мозговых травм, органических заболеваний головного мозга, неврологических, аутоиммунных, онкологических патологий, иных психических расстройств, отсутствие в течение 1 месяца до забора биологического материала клинико-лабораторных проявлений острых и хронических инфекционных заболеваний любой природы, а также явных признаков аллергических процессов, отсутствие травм и оперативных вмешательств, а также терапии психотропными препаратами в течение последних 6 месяцев.

Диагноз «синдром зависимости от алкоголя» верифицировался при наличии у пациентов на протяжении месяца или периодически повторяющихся в течение 12 месяцев трех или более следующих критериев: сильное или непреодолимое желание употребить алкоголь, затруднённый контроль приёма алкоголя, абстинентный синдром при прекращении приема или снижении дозы, признаки толерантности к алкоголю, прогрессирующее пренебрежение альтернативными удовольствиями или интересами, а также продолжение употребления, несмотря на очевидные пагубные последствия.

В исследуемую группу отобрано 20 пациентов в возрасте от 20 до 40 лет (средний возраст 31 ± 5 лет), из них 12 (60%) мужчин и 8 (40%) женщин. Все пациенты на момент исследования получали только психотерапевтическую помощь. Период от последнего употребления алкоголя составлял не менее 7 дней и соответствовал по медиане 38 (19–60) дней.

В группу сравнения включали 20 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу, которые по данным анамнеза не имели психических и поведенческих расстройств, в том числе связанных с употреблением психоактивных веществ, у них отсутствовали черепно-мозговые травмы, органические заболевания головного мозга, неврологические, аутоиммунные, онкологические патологии, кроме того, в течение 1 месяца до забора материала не было клинико-лабораторных признаков острых и хронических инфекций, аллергических патологий, а в течение последних 6 месяцев отсутствовали травмы и оперативные вмешательства.

Концентрации цитокинов (ИЛ-1 β , -4, -6, -10, ФНО- α) и нейроспецифических белков (BDNF, MBP, pTau, S-100B, NSE, GFAP) определяли в плазме крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем производства «Вектор-Бест» (РФ) и "Fine Test" (КНР), соответственно. Результаты регистрировали спектрофотометрически с использованием микропланшетного фотометра Multiskan SkyHigh ("Thermo Scientific", Финляндия).

Статистический анализ данных проводили с использованием стандартного пакета прикладной программы Statistica 10.0. Полученные данные представляли в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й÷75-й процентиля). Для оценки различий между двумя независимыми группами использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводили с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Различия считались статистически значимыми при уровне значимости (p) менее 0,05.

Основные результаты

3.1. Цитокиновый профиль пациентов с синдромом зависимости от алкоголя

Нервная, эндокринная и иммунная системы находятся в тесной взаимосвязи, обеспечивая поддержание гомеостаза организма [3]. Патологические изменения в нервной системе, в том числе возникающие под влиянием острого и хронического употребления алкоголя, приводят к иммунной дисрегуляции и высвобождению ключевых сигнальных белков — цитокинов. Как в экспериментальных, так и клинических работах описана связь употребления алкоголя с уровнем цитокинов: ИЛ-1 β , -8, -17, -10, белок хемотаксиса моноцитов-1 (MCP-1), фактор некроза опухоли- α (ФНО α) и так далее [4], [5], [6], [7].

В условиях алкогольной интоксикации эффекты цитокинов разнообразны. С одной стороны, изменение их локальных концентраций оказывает повреждающее действие на нейроны, индуцирует и поддерживает нейровоспаление [5], [6], [7]. С другой стороны, имеются данные о связи уровня цитокинов в кровотоке с развитием алкоголь-обусловленных когнитивных и поведенческих расстройств, а также с формированием психологических симптомов зависимости (например, тяга к алкоголю) [7], [8]. Кроме того, у лиц, злоупотребляющих алкоголем, нарушение цитокинового баланса увеличивает риск развития иммуноопосредованных заболеваний, сопровождающихся хроническим воспалением (алкогольный гепатит, цирроз печени, панкреатит и другие) [9].

В таблице 1 представлены результаты определения концентраций про- и противовоспалительных цитокинов в системном кровотоке 17 пациентов с верифицированным диагнозом «синдром зависимости от алкоголя».

Таблица 1 - Концентрации цитокинов в плазме пациентов с синдромом зависимости от алкоголя

DOI: <https://doi.org/10.60797/BMED.2025.6.4.1>

Показатель	Исследуемая группа, нг/л	Группа сравнения, нг/л	Уровень значимости, р
ИЛ-10	2,50 (1,94–2,70)	2,22 (2,17–3,48)	0,69
ИЛ-4	0,63 (0,40–0,97)	0,73 (0,46–1,14)	0,35
ИЛ-6	1,31 (1,00–1,48)	1,18 (0,90–1,34)	0,41
ИЛ-1 β	0,67 (0,57–0,89)	0,80 (0,69–0,96)	0,31
ФНО- α	1,45 (1,36–1,67)	1,65 (1,30–1,86)	0,42

Статистически значимых отличий между концентрациями ИЛ-10, -4, -6, -1 β и ФНО α в группах пациентов с синдромом зависимости от алкоголя и здоровыми лицами не установлено.

Для оценки баланса цитокинов использовалось соотношение концентраций провоспалительного ИЛ-1 β к противовоспалительному ИЛ-10. У пациентов с алкогольной зависимостью соотношение ИЛ-1 β /ИЛ-10 составляло 0,30 (0,22–0,39) усл. ед. и статистически значимо не отличалось от аналогичного показателя в группе сравнения (0,38 (0,22–0,43) усл. ед., $p > 0,05$). При этом, установлена положительная корреляционная связь между периодом от последнего употребления алкоголя (дни) и значением соотношения ИЛ-1 β /ИЛ-10 ($r_s = 0,65$, $p < 0,05$), что свидетельствует о превалировании провоспалительного иммунного ответа в первые дни после алкогольной интоксикации и стабилизации баланса цитокинов со временем. Интерлейкин-1 обладает плейотропным характером биологической активности и регулирует все стороны воспалительной реакции, в то время как ИЛ-10 проявляет противовоспалительные и иммуносупрессивные эффекты, в том числе ингибирует избыточный синтез провоспалительных факторов.

Следует отметить, что данные об изменении содержания циркулирующих цитокинов у пациентов с алкогольной зависимостью достаточно разрознены. В большинстве исследований отмечалось повышение содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α , интерферон- γ) на фоне снижения противовоспалительных факторов (ИЛ-4, ИЛ-10) [6], [7], [10], [11]. При этом оценка динамики изменения цитокинов осуществлялась на высоте психотического эпизода (алкогольный делирий) или в короткий период после приема алкоголя (от нескольких часов до 3 дней), что отражает лишь временный иммунный ответ. Имеются данные о том, что уже через 24 часа после употребления алкоголя содержание цитокинов в кровотоке не отличается от исходного уровня. Кроме того, в работах с использованием культур клеток показана связь уровня продукции цитокинов с дозой и продолжительностью воздействия этанола, что сложно учитывать при проведении клинических исследований [12].

В данной работе на момент забора биологического материала у пациентов не было проявлений алкогольной интоксикации, а период от последнего употребления алкоголя составлял не менее 7 дней. Отсутствие статистически значимых изменений в концентрации цитокинов у таких пациентов может свидетельствовать о стабилизации нервно-иммунного взаимодействия в период отмены алкоголя, что проявляется достижением баланса между иммунологической толерантностью и развитием иммунообусловленных воспалительных реакций.

3.2. Содержание нейронных и глиальных биомаркеров в плазме пациентов с синдромом зависимости от алкоголя

Среди биохимических маркеров развития алкогольной зависимости активно исследуются нейроспецифические белки, которые выполняют множество интегративных функций, а их уровень в биологических жидкостях (сыворотке, ликворе) отражает степень патологических изменений в нейрональных и глиальных компонентах головного мозга.

Нейрон-специфическая энлаза (англ. "neuron-specific enolase", NSE) содержится в цитоплазме зрелых нейронов, обладает нейротрофическими и нейропротекторными свойствами. Повышение количества данного гликолитического фермента ассоциируют с уровнем нейрональной гибели [13]. Концентрация NSE в плазме пациентов с синдромом зависимости от алкоголя составляла 7,3 (3,3–15,2) нг/мл и статистически значимо не отличалось от значений данного показателя в группе сравнения (12,1 (5,7–19,0) нг/мл), $p = 0,14$. Сходные результаты получены и для еще одного структурного белка нейронов. Содержание фосфорилированного Тау-белка (pTau) в плазме пациентов соответствовало 2,8 (2,4–39,9) нг/л, а в группе здоровых лиц — 4,6 (3,8–38,4) нг/л, $p = 0,18$. Тау-белок ассоциирован с микротрубочками нейронов, участвует в транспорте веществ и поддержании клеточной структуры. За счет процессов фосфолирования Тау-белок регулирует как нормальные, так и патологические клеточные процессы. Так, при гиперфосфолировании ухудшается способность Тау-белка связываться с микротрубочками, происходит образование нейрофибриллярных клубков, что может инициировать и поддерживать процессы нейродегенерации [14].

Повреждение нервной системы, сопровождающееся нейрональной деструкцией и развитием нейровоспаления, приводит к активации функций глиальных клеток с целью восстановления головного мозга. Результаты определения содержания биомаркеров глиальных клеток в кровотоке пациентов с алкогольной зависимостью отражены в таблице 2.

Таблица 2 - Содержание биомаркеров активации нейроглии в плазме пациентов с синдромом зависимости от алкоголя

DOI: <https://doi.org/10.60797/BMED.2025.6.4.2>

Показатель	Исследуемая группа, нг/л	Группа сравнения, нг/л	Уровень значимости, p
GFAP	66,2 (49,0–92,2)	71,3 (42,1–95,3)	0,89
MBP	135,0 (120,4–170,2)	180,3 (160,2–240,1)	0,02
S-100B	9,1 (7,6–12,7)	25,5 (12,3–29,9)	0,01

Концентрация глиального фибриллярного кислого белка (англ. "glial fibrillary acidic protein", GFAP) в плазме исследуемых групп статистически значимо не отличалась. GFAP относится к группе белков промежуточного филамента III, экспрессируется в астроцитах и участвует в регуляции процессов, связанных с пролиферацией клеток, синаптической пластичностью, а также с функцией гематоэнцефалического барьера [15].

Установлено снижение концентраций общего белка миелина (англ. "myelin basic protein", MBP) и кальция-связывающего протеина S-100B у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,05$, таблица 2). В центральной нервной системе 80% белка S100 содержится в глиальных клетках, остальные 20% характерны для нейронов. Основные функции S100 заключаются в поддержании гомеостаза кальция, регуляции пролиферации и дифференциации клеток, инициации формирования клеточного цитоскелета.

Основной белок миелина локализуется в мембране олигодендроцитов и их отростках. Кроме того, MBP составляет основную массу белкового компонента миелиновых оболочек. Именно миелин обеспечивает скачкообразное распространение потенциала действия, в результате чего аксоны быстрее и более энергоэффективно передают нервный импульс по сравнению с немиелинизированными волокнами. Структурные и количественные изменения миелина приводят к дисрегуляции различных нейронных цепей, что сопровождается сенсорными и двигательными нарушениями, а также затрагивает высшие функции мозга. Данные Harper C. (2009), полученные посмертно, свидетельствуют о наличии у лиц, злоупотребляющих алкоголем, признаков демиелинизации [16]. С помощью просвечивающей электронной микроскопии обнаружены изменения ультраструктуры миелина в головном мозге пациентов с алкогольной зависимостью [17]. Кроме того, у лабораторных животных, находящихся в условиях хронического употребления алкоголя, выявлено изменение состава миелиновых оболочек, в том числе снижение уровня экспрессии MBP [18].

Выявленное снижение концентрации MBP в плазме пациентов может быть косвенным признаком повреждения олигодендроцитов и миелиновых оболочек нервных клеток, что возможно в результате прямого токсического действия алкоголя и/или в ходе нарушения обмена веществ, затрагивающего процессы синтеза и утилизации миелина.

3.3. Нейротрофический фактор головного мозга в плазме пациентов с синдромом зависимости от алкоголя

Нейротрофический фактор головного мозга (англ. "brain-derived neurotrophic factor", BDNF) является ключевым нейробелком, обуславливающим молекулярные, структурные и функциональные нарушения головного мозга, возникающие при расстройствах, связанных с употреблением психоактивных веществ. BDNF представлен несколькими активными изоформами, взаимодействующими с различными рецепторами и запускающими многочисленные сигнальные пути, что определяет многообразие биологического действия. Данный нейротрофин участвует в различных нейробиологических процессах, включая рост нейронов, дифференцировку и синаптическую пластичность [19], [20].

Нейротрофический фактор головного мозга синтезируется во всех отделах центральной нервной системы и способен преодолевать гематоэнцефалический барьер, на долю такого белка приходится около 75% от количества циркулирующего BDNF. В связи с этим, уровни BDNF в кровотоке считаются косвенным показателем высвобождения его в головном мозге. Вне нервной системы BDNF синтезируется и высвобождается лейкоцитами, эндотелиальными клетками, кардиомиоцитами, мышечными клетками, клетками печени, легких, сердца, а также другими тканями.

Результаты количественных исследований циркулирующего BDNF обладают достаточно широкой вариабельностью, так как точность измерения в данном случае зависит от множества факторов: типа используемых антикоагулянтов, продолжительности свертывания крови, температурных условий, гормональных колебаний, времени перед центрифугированием биологического образца [20], [21]. В рамках данного исследования взятие периферической крови осуществляли строго в утреннее время (8–10 часов) натощак с доставкой материала для первичной обработки в течение 3 часов при температуре 2–8° С. В качестве антикоагулянта использовалась динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (1,2 мг/мл крови), образцы подвергались хранению при -70°С. Использование плазмы крови для количественного определения нейротрофина позволило исключить фракцию BDNF, который связывается тромбоцитами посредством рецептор-опосредованного эндцитоза и высвобождается во время свертывания крови.

Полученные результаты отражены на рисунке 1. У пациентов с синдромом зависимости от алкоголя концентрация циркулирующего BDNF составляла 182,3 (116,7–229,4) нг/л, тогда как в группе сравнения — 127,7 (87,9–149,1) нг/л, $p = 0,04$. При этом, у пациентов с алкогольной зависимостью более высокие значения BDNF были характерны для лиц мужского пола (211,5 (182,3–237,8) нг/л vs. 123,5 (94,9–187,1) нг/л у пациентов женского пола, $p = 0,04$).

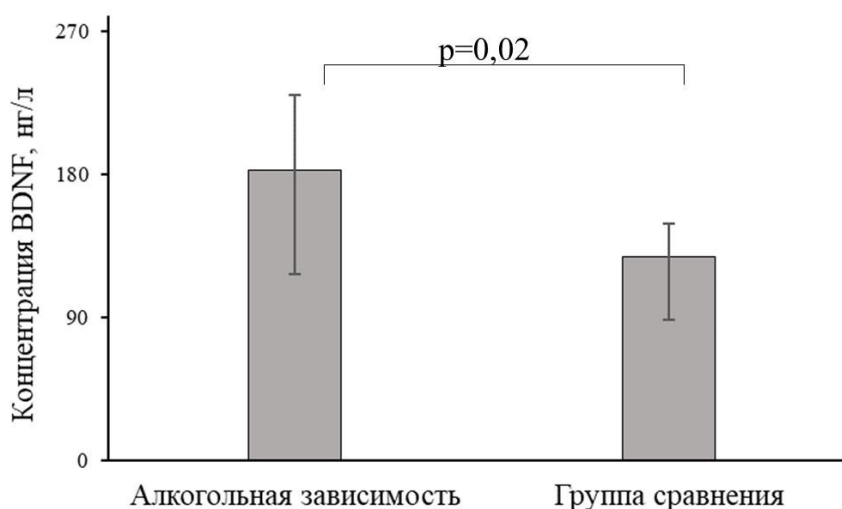


Рисунок 1 - Концентрация нейротрофического фактора головного мозга в плазме пациентов с синдромом зависимости от алкоголя

DOI: <https://doi.org/10.60797/BMED.2025.6.4.3>

По данным литературы при остром воздействии и эпизодическом употреблении алкоголя уровень BDNF не изменяется или повышается. При хроническом воздействии алкоголя наблюдается снижение экспрессии мРНК BDNF и секреции его полипептида [22], [23]. Повышение уровня BDNF после отмены алкоголя обеспечивает ремоделирование нейронов и рассматривается как защитный механизм в ответ на абстинентный синдром, тогда как снижение данного нейробелка повышает риск перехода от умеренного до неконтролируемого употребления алкоголя, то есть способствует формированию зависимости [23]. Все включенные в данное исследование пациенты находились в периоде отмены употребления алкоголя и установленное повышение концентрации циркулирующего BDNF может быть связано с активацией нейропластических восстановительных процессов, сдерживающих компульсивное влечение к алкоголю. Для доказательства значимости BDNF в регуляции тяги к алкоголю необходимо проведение дальнейшего проспективного персонализированного исследования данной группы пациентов.

Влияние клинико-лабораторных данных пациентов на уровень и функции BDNF отмечено в ряде исследований. Выявлено снижение концентраций нейротрофина у пациентов, страдающих депрессией, а также у лиц с высоким индексом массы тела [21], [23]. В данном исследовании показано, что более низкие значения BDNF при алкогольной зависимости характерны для пациентов женского пола по сравнению с лицами мужского пола. Полученные результаты могут свидетельствовать о регулирующем влиянии стероидных гормонов и менструальных периодов на содержание данного пептида в кровотоке.

Заключение

По сравнению со здоровыми лицами в плазме пациентов с синдромом зависимости от алкоголя отмечалось снижение содержания глиальных биомаркеров MBP и S-100B, повышение нейротрофического фактора BDNF ($p < 0,05$), тогда как концентрации цитокинов (ИЛ-10, -4, -6, -1 β , ФНО α) и нейроспецифических белков (NSE, pTau) не имели статистически значимых отличий. Установлена зависимость между уровнем BDNF и половой структурой пациентов. У лиц мужского пола концентрация нейротрофина выше аналогичного показателя у пациентов женского пола, $p < 0,05$. Полученные результаты могут свидетельствовать о повреждении у пациентов миелиновых оболочек нервных клеток, а также об активации у них BDNF-зависимых нейрокомпенсаторных механизмов, направленных на снижение мотивации потребления алкоголя.

Определение биомаркеров в биологических жидкостях пациентов, злоупотребляющих алкоголем, может явиться перспективной стратегией для мониторинга течения заболевания, прогнозирования повторных срывов, оценки тяжести абстинентного синдрома, а также для разработки новых терапевтических стратегий.

Конфликт интересов

Не указан.

Conflict of Interest

None declared.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Статистический ежегодник / под ред. И.В. Медведева, Е.И. Кухаревич, Ж.Н. Василевская [и др.]. — Минск : Национальный статистический комитет Республики Беларусь, 2024. — 317 с.

2. Сквиря И.М. Клиническая структура ремиссии алкогольной зависимости / И.М. Сквиря // Проблемы здоровья и экологии. — 2019. — № 3 (61). — С. 17–24. — EDN AZBVPH.
3. Chen B-R. Neuroimmune interactions and their roles in neurodegenerative diseases / B-R. Chen, T. Wu, T-H. Chen [et al.] // *Fundamental Research*. — 2024. — Vol. 4. — № 2. — P. 251–261. — DOI: 10.1016/j.fmre.2023.04.002.
4. Ветлугина Т.П. Факторы иммунноэндокринной регуляции при алкогольной зависимости на этапе формирования терапевтической ремиссии / Т.П. Ветлугина, В.Б. Никитина, А.И. Мандель [и др.] // *Российский иммунологический журнал*. — 2019. — Т. 13 (22). — № 2. — С. 183–186. — DOI: 10.31857/S102872210006447-6. — EDN CTPSRC.
5. Kim Y-K. The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression / Y-K. Kim, K-S. Na, A-M. Myint [et al.] // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. — 2016. — Vol. 64. — P. 277–284. — DOI: 10.1016/j.pnpbp.2015.06.008.
6. Pascual M. Cytokines and chemokines as biomarkers of ethanol-induced neuroinflammation and anxiety-related behavior: Role of TLR4 and TLR2 / M. Pascual, P. Balino, C.M. Aragon [et al.] // *Neuropharmacology*. — 2015. — Vol. 89. — P. 352–359. — DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.10.014.
7. Kazmi N. An exploratory study of pro-inflammatory cytokines in individuals with alcohol use disorder: MCP-1 and IL-8 associated with alcohol consumption, sleep quality, anxiety, depression, and liver biomarkers / N. Kazmi, G.R. Wallen, L. Yang [et al.] // *Frontiers in Psychiatry*. — 2022. — Vol. 13. — DOI: 10.3389/fpsy.2022.931280. — EDN AODIUY.
8. Bourgognon J.M. The role of cytokines in modulating learning and memory and brain plasticity / J.M. Bourgognon, J. Cavanagh // *Brain and Neuroscience Advances*. — 2020. — № 4. — 13 p. — DOI: 10.1177/2398212820979802. — EDN THVXRW.
9. Балашова А.А. Цитокины и алкогольная болезнь печени / А.А. Балашова, О.С. Аришева, И.В. Гармаш [и др.] // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2017. — Т. 26. — № 1. — С. 41–46. — EDN ZVLIPJ.
10. Lee M.R. Effect of oral alcohol administration on plasma cytokine concentrations in heavy drinking individuals / M.R. Lee, K.M. Abshire, M. Farokhnia [et al.] // *Drug and Alcohol Dependence*. — 2021. — Vol. 225. — 108771 p. — DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2021.108771. — EDN VNLCNU.
11. Невидимова Т.И. Цитокиновый профиль и антитела к нейромедиаторам при коморбидном течении депрессии и алкогольной зависимости у женщин / Т.И. Невидимова, Л.А. Ветрилэ, Т.В. Давыдова [и др.] // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. — 2020. — Т. 64. — № 3. — С. 5–11. — DOI: 10.25557/0031-2991.2020.03.5-11. — EDN WMIZBQ.
12. Johansson A-S.M. Effects of ethanol on cytokine generation and NFκB activity in human lung epithelial cell / A-S.M. Johansson, J. Lidén, S. Okret [et al.] // *Biochemical Pharmacology*. — 2005. — Vol. 70. — №4. — P. 545–551. — DOI: 10.1016/j.bcp.2005.05.016.
13. Levchuk L.A. Neuron-specific enolase during the therapy in patients with alcohol use disorder and mood disorders / L.A. Levchuk, O. Roshchina, G.G. Simutkin [et al.] // *European Psychiatry*. — 2021. — Vol. 64. — № S1. — P. 413–414. — DOI: 10.1192/j.eurpsy.2021.1104. — EDN DGSECN.
14. Wang Z.T. Associations of alcohol consumption with cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease pathology in cognitively intact older adults: The CABLE study / Z.T. Wang, K.Y. Li, C.C. Tan [et al.] // *Journal of Alzheimer's Disease*. — 2021. — Vol. 82. — № 3. — P. 1045–1054. — DOI: 10.3233/jad-210140. — EDN ZDFLVW.
15. Mafuika S.N. The potential of serum S100 calcium-binding protein B and glial fibrillary acidic protein as biomarkers for traumatic brain injury / S.N. Mafuika, T. Naicker, R. Harrichandparsad [et al.] // *Translational Research in Anatomy*. — 2022. — Vol. 29. — 100228 p. — DOI: 10.1016/j.tria.2022.100228. — EDN WKOXRZ.
16. Harper C. The neuropathology of alcohol-related brain damage / C. Harper // *Alcohol and Alcoholism*. — 2009. — Vol. 44. — № 2. — P. 136–140. — DOI: 10.1093/alcalc/agn102.
17. Rice J. Function and mechanism of myelin regulation in alcohol abuse and alcoholism / J. Rice, C. Gu // *BioEssays*. — 2019. — Vol. 41. — № 7. — P. 1–18. — DOI: 10.1002/bies.201800255.
18. Guo F. Chronic exposure to alcohol inhibits new myelin generation in adult mouse brain / F. Guo, Y-F. Zhang, K. Liu [et al.] // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. — 2021. — Vol. 15. — DOI: 10.3389/fncel.2021.732602. — EDN URZVMY.
19. Живкович М. Нейротрофический фактор мозга BDNF: новые данные, функции и вопросы / М. Живкович, Е.В. Ермолаева, А.В. Соболева [и др.] // *Гены и Клетки*. — 2024. — Т. 19. — №1. — С. 61–84. — DOI: 10.17816/gc623163. — EDN PSCYSM.
20. Giacobbo B.L. Brain-derived neurotrophic factor in brain disorders: focus on neuroinflammation / B.L. Giacobbo, J. Doorduyn, H.C. Klein [et al.] // *Molecular Neurobiology*. — 2019. — Vol. 56. — № 5. — P. 3295–3312. — DOI: 10.1007/s12035-018-1283-6. — EDN QZXICI.
21. Shafiee A. Effect of alcohol on Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) blood levels: a systematic review and meta-analysis / A. Shafiee, K. Jafarabady, M.A. Rafiei [et al.] // *Scientific Reports*. — 2023. — Vol. 13. — № 1. — 17554 p. — DOI: 10.1038/s41598-023-44798-w. — EDN TMUQCC.
22. Peregud D.I. Role of BDNF in neuroplasticity associated with alcohol dependence / D.I. Peregud, V.Y. Baronets, N.N. Terebilina [et al.] // *Biochemistry*. — 2023. — Vol. 88. — № 3. — P. 404–416. — DOI: 10.1134/s0006297923030094. — EDN CFWMFZ.
23. Sönmeza M.B. Alterations of BDNF and GDNF serum levels in alcohol-addicted patients during alcohol withdrawal / M.B. Sönmez, Y. Görgülü, R.K. Çınar [et al.] // *European Journal of Psychiatry*. — 2016. — Vol. 30. — № 2. — P. 109–118.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Statisticheskii yezhegodnik [Statistical yearbook] / edited by I.V. Medvedeva, E.I. Kukharevich, Zh.N. Vasilevskaya [et al.]. — Minsk : National Statistical Committee of the Republic of Belarus, 2024. — 317 p. [in Russian]

2. Skvira I.M. Klinicheskaya struktura remissii alkogolnoi zavisimosti [The Clinical Structure of Remission from Alcohol Dependence] / I.M. Skvira // Problemi zdorovya i ekologii [Problems of Health and Ecology]. — 2019. — № 3 (61). — P. 17–24. — EDN AZBVPH. [in Russian]
3. Chen B-R. Neuroimmune interactions and their roles in neurodegenerative diseases / B-R. Chen, T. Wu, T-H. Chen [et al.] // Fundamental Research. — 2024. — Vol. 4. — № 2. — P. 251–261. — DOI: 10.1016/j.fmre.2023.04.002.
4. Vetlugina T.P. Faktori immunoendokrinnoi regulatsii pri alkogolnoi zavisimosti na etape formirovaniya terapevticheskoi remissii [Factors of immunoendocrine regulation in alcohol dependence at the stage of formation of therapeutic remission] / T.P. Vetlugina, V.B. Nikitina, A.I. Mandel [et al.] // Rossiiskii immunologicheskii zhurnal [Russian Journal of Immunology]. — 2019. — Vol. 13 (22). — № 2. — P. 183–186. — DOI: 10.31857/S102872210006447-6. — EDN CTPSRC. [in Russian]
5. Kim Y-K. The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression / Y-K. Kim, K-S. Na, A-M. Myint [et al.] // Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. — 2016. — Vol. 64. — P. 277–284. — DOI: 10.1016/j.pnpbp.2015.06.008.
6. Pascual M. Cytokines and chemokines as biomarkers of ethanol-induced neuroinflammation and anxiety-related behavior: Role of TLR4 and TLR2 / M. Pascual, P. Balino, C.M. Aragon [et al.] // Neuropharmacology. — 2015. — Vol. 89. — P. 352–359. — DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.10.014.
7. Kazmi N. An exploratory study of pro-inflammatory cytokines in individuals with alcohol use disorder: MCP-1 and IL-8 associated with alcohol consumption, sleep quality, anxiety, depression, and liver biomarkers / N. Kazmi, G.R. Wallen, L. Yang [et al.] // Frontiers in Psychiatry. — 2022. — Vol. 13. — DOI: 10.3389/fpsy.2022.931280. — EDN AODIUY.
8. Bourgognon J.M. The role of cytokines in modulating learning and memory and brain plasticity / J.M. Bourgognon, J. Cavanagh // Brain and Neuroscience Advances. — 2020. — № 4. — 13 p. — DOI: 10.1177/2398212820979802. — EDN THVXRW.
9. Balashova A.A. Tsitokini i alkogolnaya bolezнь pecheni [Cytokines in alcoholic liver disease] / A.A. Balashova, O.S. Arisheva, I.V. Garmash [et al.] // Klinicheskaya farmakologiya i terapiya [Clinical Pharmacology and Therapy]. — 2017. — Vol. 26. — № 1. — P. 41–46. — EDN ZVLIPJ. [in Russian]
10. Lee M.R. Effect of oral alcohol administration on plasma cytokine concentrations in heavy drinking individuals / M.R. Lee, K.M. Abshire, M. Farokhnia [et al.] // Drug and Alcohol Dependence. — 2021. — Vol. 225. — 108771 p. — DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2021.108771. — EDN VNLCNU.
11. Nevidimova T.I. Tsitokinovii profil i antitela k neiromediatoram pri komorbidnom techenii depressii i alkogolnoi zavisimosti u zhenshchin [Cytokine profile and antibodies to neurotransmitters during comorbid depression and alcohol dependence in women] / T.I. Nevidimova, L.A. Vetrile, T.V. Davydova [et al.] // Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya [Pathological physiology and experimental therapy]. — 2020. — Vol. 64. — № 3. — P. 5–11. — DOI: 10.25557/0031-2991.2020.03.5-11. — EDN WMIZBQ. [in Russian]
12. Johansson A-S.M. Effects of ethanol on cytokine generation and NFκB activity in human lung epithelial cell / A-S.M. Johansson, J. Lidén, S. Okret [et al.] // Biochemical Pharmacology. — 2005. — Vol. 70. — №4. — P. 545–551. — DOI: 10.1016/j.bcp.2005.05.016.
13. Levchuk L.A. Neuron-specific enolase during the therapy in patients with alcohol use disorder and mood disorders / L.A. Levchuk, O. Roshchina, G.G. Simutkin [et al.] // European Psychiatry. — 2021. — Vol. 64. — № S1. — P. 413–414. — DOI: 10.1192/j.eurpsy.2021.1104. — EDN DGSECN.
14. Wang Z.T. Associations of alcohol consumption with cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease pathology in cognitively intact older adults: The CABLE study / Z.T. Wang, K.Y. Li, C.C. Tan [et al.] // Journal of Alzheimer's Disease. — 2021. — Vol. 82. — № 3. — P. 1045–1054. — DOI: 10.3233/jad-210140. — EDN ZDFLVW.
15. Mafuika S.N. The potential of serum S100 calcium-binding protein B and glial fibrillary acidic protein as biomarkers for traumatic brain injury / S.N. Mafuika, T. Naicker, R. Harrichandarsad [et al.] // Translational Research in Anatomy. — 2022. — Vol. 29. — 100228 p. — DOI: 10.1016/j.tria.2022.100228. — EDN WKOXRZ.
16. Harper C. The neuropathology of alcohol-related brain damage / C. Harper // Alcohol and Alcoholism. — 2009. — Vol. 44. — № 2. — P. 136–140. — DOI: 10.1093/alcalc/agn102.
17. Rice J. Function and mechanism of myelin regulation in alcohol abuse and alcoholism / J. Rice, C. Gu // BioEssays. — 2019. — Vol. 41. — № 7. — P. 1–18. — DOI: 10.1002/bies.201800255.
18. Guo F. Chronic exposure to alcohol inhibits new myelin generation in adult mouse brain / F. Guo, Y-F. Zhang, K. Liu [et al.] // Frontiers in Cellular Neuroscience. — 2021. — Vol. 15. — DOI: 10.3389/fncel.2021.732602. — EDN URZVMY.
19. Zhivkovich M. Neirotroficheskii faktor mozga BDNF: novye dannie, funktsii i voprosi [Brain neurotrophic factor BDNF: new data, functions and questions] / M. Zhivkovich, E.V. Ermolaeva, A.V. Soboleva [et al.] // Geni i Kletki [Genes and Cells]. — 2024. — Vol. 19. — №1. — P. 61–84. — DOI: 10.17816/gc623163. — EDN PSCYSM. [in Russian]
20. Giacobbo B.L. Brain-derived neurotrophic factor in brain disorders: focus on neuroinflammation / B.L. Giacobbo, J. Doorduyn, H.C. Klein [et al.] // Molecular Neurobiology. — 2019. — Vol. 56. — № 5. — P. 3295–3312. — DOI: 10.1007/s12035-018-1283-6. — EDN QZXICI.
21. Shafiee A. Effect of alcohol on Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) blood levels: a systematic review and meta-analysis / A. Shafiee, K. Jafarabady, M.A. Rafiei [et al.] // Scientific Reports. — 2023. — Vol. 13. — № 1. — 17554 p. — DOI: 10.1038/s41598-023-44798-w. — EDN TMUQCC.
22. Peregud D.I. Role of BDNF in neuroplasticity associated with alcohol dependence / D.I. Peregud, V.Y. Baronets, N.N. Terebilina [et al.] // Biochemistry. — 2023. — Vol. 88. — № 3. — P. 404–416. — DOI: 10.1134/s0006297923030094. — EDN CFWMFZ.
23. Sönmez M.B. Alterations of BDNF and GDNF serum levels in alcohol-addicted patients during alcohol withdrawal / M.B. Sönmez, Y. Görgülü, R.K. Çınar [et al.] // European Journal of Psychiatry. — 2016. — Vol. 30. — № 2. — P. 109–118.