

УДК 616-092

## Соотношение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови женщин с алкогольной зависимостью и депрессивными расстройствами

Ветрилэ Л.А.<sup>1</sup>, Невидимова Т.И.<sup>2</sup>, Давыдова Т.В.<sup>1</sup>, Захарова И.А.<sup>1</sup>, Савочкина Д.Н.<sup>2</sup>, Галкин С.А.<sup>2</sup>, Бохан Н.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии». 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. 634014, Томск, ул. Алеутская, д. 4

**Целью** настоящего исследования было изучение нейроиммунологических особенностей развития алкогольной зависимости, сопровождающейся депрессивными расстройствами, у женщин. В связи с этим был проведён сравнительный анализ содержания в сыворотке крови провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и кортизола, как показателя уровня стресса, у женщин с алкогольной зависимостью, с депрессивными расстройствами, а также при их сочетании.

**Методы.** Клиническое обследование, формирование групп для исследования и создание банка биологического материала выполнены на базе отделений аффективных расстройств и аддиктивных состояний и лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии НИИ психического здоровья ФГБНУ «Томского НИМЦ РАН». Клиническая верификация диагноза выполнена психиатрами и наркологами в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Были исследованы сыворотки крови 58 женщин в возрасте 40-55 лет с установленным диагнозом по МКБ-10: депрессивный эпизод – 16, дистимия – 9, рекуррентное депрессивное расстройство – 10, алкогольная зависимость – 15, зависимость от алкоголя в сочетании с депрессией – 8. Контрольную группу условно здоровых людей, сопоставимую по полу и возрасту, составили 31 женщина, проходивших ежегодную диспансеризацию. Определяли содержание ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-10 и кортизола в сыворотках крови иммуноферментным методом с использованием тест-систем производства «ООО Цитокин» (Санкт-Петербург) и фирмы DBC Diagnostics Biochem Canada Inc, соответственно.

**Результаты.** У женщин с зависимостью от алкоголя наблюдали значимое увеличение провоспалительных (ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ ) цитокинов по сравнению с контролем в 2,3 и 1,6 раза, соответственно. Сочетание алкогольной зависимости с депрессией сопровождалось более существенным увеличением содержания ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 при сравнении как с контролем, так и с группой женщин с зависимостью от алкоголя без соматической патологии. В сыворотках крови женщин всех обследованных групп по сравнению с контрольной группой условно здоровых женщин было выявлено повышенное содержание кортизола, что свидетельствует о нарушении функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при алкогольной зависимости, депрессивных расстройствах, а также о наличии стрессогенных факторов (отмена алкоголя, госпитализация).

**Заключение.** Сочетание алкогольной зависимости и депрессивных расстройств является взаимнымотягчающим обстоятельством и неблагоприятным признаком развития как алкогольной зависимости, так и депрессии. Высокое содержание ИЛ-6 может рассматриваться в качестве возможного нейроиммунного биомаркера сочетанного течения алкогольной зависимости и депрессии, а также может быть использовано в персонализированной профилактике и лечении этой патологии.

**Ключевые слова:** алкогольная зависимость; депрессия; провоспалительные и противовоспалительные цитокины; кортизол.

**Для цитирования:** Ветрилэ Л.А., Невидимова Т.И., Давыдова Т.В., Захарова И.А., Савочкина Д.Н., Галкин С.А., Бохан Н.А. Соотношение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови женщин с алкогольной зависимостью и депрессивными расстройствами. *Патогенез* 2021; 19(3): 69-74.

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2021.03.69-74

**Для корреспонденции:** Давыдова Татьяна Викторовна, e-mail: dav-ta@yandex.ru

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований. Проект № 19-013-00330 «Раннее выявление депрессивных расстройств в профилактике алкоголизма у женщин».

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 03.06.2021.

# The ratio of serum proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in women with alcohol dependence and depressive disorders

Vetrile L.A.<sup>1</sup>, Nevidimova T.I.<sup>2</sup>, Davydova T.V.<sup>1</sup>, Zakharova I.A.<sup>1</sup>, Savochkina D.N.<sup>2</sup>, Galkin S.A.<sup>2</sup>, Bokhan N.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltijskaya St. 8, Moscow 125315, Russian Federation

<sup>2</sup> Mental Health Research Institute of the Tomsk National Research Medical Centre of the Russian Academy of Sciences, Aleutskaya St. 4, Tomsk 634014, Russian Federation

**The aim of this study** was to determine neuroimmunological characteristics of the development of alcohol dependence accompanied by depressive disorders in women. For this purpose, serum concentrations of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines and cortisol as an indicator of stress intensity were compared in women with alcohol dependence, depressive disorders, and their combination.

**Methods.** Patients underwent a clinical examination, study groups were formed, and a bank of biological material was created at the Department of Affective Disorders, the Department of Addictive States, and the Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology of the Research Institute of Mental Health of the Tomsk Scientific Research Center. The diagnosis was clinically verified by psychiatrists and narcologists in accordance with the International Classification of Diseases, 10<sup>th</sup> Revision (ICD-10). Blood serum tests were performed for 58 women aged 40-55 years with the following ICD-10 diagnoses: a depressive episode (n=16), dysthymia (n=9), recurrent depressive disorder (n=10), alcohol dependence (n=15), and alcohol dependence in combination with depression (n=8). The control group of sex- and age-matched without apparent disease healthy people consisted of 31 women who were undergoing a routine annual medical examination. Concentrations of IL-1b, IL-6, TNF-α, IL-10, and cortisol were measured by the enzyme immunoassay with test systems manufactured by Cytokine LLC (St. Petersburg) and DBC Diagnostics Biochem Canada Inc, respectively.

**Results.** In women with alcohol dependence, proinflammatory cytokines (IL-6 and TNF-α) were increased 2.3 and 1.6 times, respectively, compared to the control. The combination of alcohol dependence with depression was associated with a more pronounced increase in IL-1β and IL-6 compared to the control and the group of women with alcohol dependence without somatic pathology. In all examined groups, serum cortisol was higher than in the control group of women without apparent disease, which indicated dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in alcohol dependence, depressive disorders, and in presence of stress factors (alcohol withdrawal, hospitalization).

**Conclusion.** Alcohol dependence and depressive disorders are mutually aggravating conditions, and their combination is an unfavorable prognostic sign for both of them. A high concentration of IL-6 can be considered as a possible neuroimmune biomarker for the combination of alcohol dependence and depression and can also be used in personalized prevention and treatment of this pathology.

**Key words:** alcohol addiction; depression; pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines; cortisol.

**For citation:** Vetrile L.A., Nevidimova T.I., Davydova T.V., Zakharova I.A., Savochkina D.N., Galkin S.A., Bokhan N.A. [The ratio of serum proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in women with alcohol dependence and depressive disorders]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2021; 19(3): 69-74. (in Russian).

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2021.03.69-74

**For correspondence:** Davydova Tatiana Victorovna, e-mail: dav-ta@yandex.ru

**Funding.** The study was supported by the Russian Foundation for Basic Research (Project #19-013-00330, "Early detection of depressive disorders in the prevention of alcoholism in women.")

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Accepted:** 03.06.2021.

## Введение

Проблема злоупотребления алкоголем и алкогольной зависимости остается одной из важнейших медико-социальных проблем современности. Злоупотребление алкоголем долгое время считалось в большей степени проблемой мужского населения. Однако в настоящее время злоупотребление алкоголем среди женщин от молодого до пожилого возраста резко возрастает, что связано с различными социальными и медицинскими причинами. Одной из часто встречающихся причин, предшествующих злоупотреблению алкоголем, является развитие депрессивных расстройств, связанных с тяжёлыми жизненными ситуациями, потерей близких, работы, а также предрасположенностью к развитию депрессии. Сочетание аддиктивных и аффективных расстройств широко распространено и наблюдается в половине случаев при алкоголизме [1, 2]. В связи с этим ключевое значение в индивидуальной профилак-

тике алкоголизма у женщин является раннее выявление предрасположенности к депрессивным расстройствам.

Нейроиммунная система является важной мишенью действия алкоголя и может способствовать развитию зависимости [3, 4]. При изучении факторов нейроиммунных взаимодействий в нейротрансмиттерных системах мозга, а именно роли антител к нейромедиаторам, ранее нами было показано, что они могут рассматриваться в качестве возможных нейроиммунных маркеров стадии развития алкогольной зависимости и её сочетания с депрессивными расстройствами [5]. Одним из показателей нейроиммунной активации, вызванной алкоголем, является повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов: интерлейкина ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-17А, интерферона-γ, фактор некроза опухоли ФНО-α и С-реактивного белка – белка острой фазы воспаления [3, 4, 6]. В настоящее время показана общность основных нейрохимических и нейроиммунологических механизмов зависимости от алкоголя и депрессии [7, 8]. Депрес-

сивные расстройства также характеризуются активацией иммунной системы, выражающейся в повышенной продукции провоспалительных цитокинов, в увеличении количества циркулирующих лимфоцитов и фагоцитов, повышении концентрации в сыворотке крови белков острой фазы воспаления [9-12].

Известно, что хроническое потребление алкоголя является мощным стрессогенным фактором, стимулирующим гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось и синтез глюкокортикоидов, что приводит к высвобождению кортикотропин-рилизинг-фактора с последующим высвобождением глюкокортикоидов в кровоток [10, 13–15]. Высокий уровень кортизола в крови у пациентов с алкогольной зависимостью, также как и при депрессии, может быть обусловлен острым стрессом, вызванным госпитализацией [12, 15]. Показано, что кортизол, хотя и описан как ингибитор цитокинов, в высоких концентрациях, как, например, при остром стрессе, индуцирует высвобождение цитокинов с последующим увеличением их концентрации в крови [12, 14, 15].

Целью настоящего исследования было изучение нейроиммунологических особенностей развития алкогольной зависимости, сопровождающейся депрессивными расстройствами, у женщин. В связи с этим был проведен сравнительный анализ содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и кортизола, как показателя уровня стресса, в сыворотке крови у женщин с алкогольной зависимостью, депрессивными расстройствами, а также при их сочетании.

### Материалы и методы исследования.

Клиническое обследование, формирование групп для исследования и создание банка биологического материала выполнено на базе отделений аффективных расстройств и аддиктивных состояний и лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии НИИ психического здоровья ФГБНУ «Томского НИМЦ РАН». Клиническая верификация диагноза выполнена психиатрами и наркологами в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Исследования выполнены в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2004) и письменного добровольного информированного согласия всех пациентов и группы условно здоровых лиц. Работа одобрена этической комиссией НИИ психического здоровья ФГБНУ «Томского НИМЦ РАН». Группа пациентов с алкогольной зависимостью и депрессивными расстройствами, состояла из 58 женщин в возрасте 40-55 лет с установленным диагнозом по МКБ-10: депрессивный эпизод – 16, дистимия – 9, рекуррентное депрессивное расстройство – 10, алкогольная зависимость – 15, зависимость от алкоголя в сочетании с депрессией – 8 пациенток соответственно. Контрольную группу условно здоровых людей, сопоставимую по по-

лу и возрасту, составили 31 женщина, проходившие ежегодную диспансеризацию. Критериями исключения для исследования для пациентов и группы условно здоровых лиц были наличие эндогенных психических расстройств и умственной отсталости, неврологической патологии, соматических расстройств в стадии обострения. Кровь для исследования брали однократно из локтевой вены при поступлении в клинику. Содержание ИЛ-1b, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-10 и кортизола в сыворотках крови пациенток определяли иммуноферментным методом с использованием тест-систем производства «ООО Цитокин» (Санкт-Петербург) и фирмы DBC Diagnostics Biochem Canada Inc, соответственно. Рабочее разведение сывороток составляло 1:100.

Полученные данные статистически обрабатывали по алгоритмам программы Statistica 7.0 с использованием однофакторного непараметрического дисперсионного анализа по Краскелу-Уоллису (H-критерий) с последующим post-hoc анализом с использованием критерия Манна-Уитни. Критические значения уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимались равными 0,05. Данные представлены в виде медианы и границ квартилей [25%; 75%].

### Результаты исследования и обсуждение

Сравние групп женщин с алкогольной зависимостью, депрессивными расстройствами (дистимическое расстройство, депрессивный эпизод, рекуррентное депрессивное расстройство) и сочетанием алкогольной зависимости с депрессивными расстройствами с группой условно здоровых женщин выявило существенные различия между этими группами по содержанию провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и кортизола в сыворотках крови: ИЛ-1b  $H_{(5,N=61)} = 15,687$ ,  $p = 0,008$ ; ИЛ-6  $H_{(5,N=73)} = 30,258$ ,  $p < 0,001$ ; ИЛ-10  $H_{(5,N=89)} = 11,762$ ,  $p = 0,038$ ; ФНО- $\alpha$   $H_{(5,N=61)} = 15,982$ ,  $p = 0,007$ ; кортизол  $H_{(5,N=55)} = 39,387$ ,  $p < 0,001$ .

Результаты межгрупповых различий по содержанию провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и кортизола в сыворотке крови представлены в **табл. 1**. Как видно из данных таблицы, в сыворотке крови женщин всех обследованных групп по сравнению с контрольной группой условно здоровых женщин, было выявлено повышенное содержание кортизола, что свидетельствует о нарушении функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при алкогольной зависимости, при депрессивных расстройствах, а также о наличии стрессогенных факторов у обследованных женщин (отмена алкоголя, госпитализация). У женщин с алкогольной зависимостью наблюдали увеличение содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  в 2,3 и 1,6 раза, соответственно, по сравнению с контрольной группой условно здоровых женщин.

Увеличение продукции провоспалительных цитокинов в сыворотке крови также было выявлено и при депрессивных расстройствах: при дистимии и депрес-

сивном эпизоде уровень ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 был существенно выше, чем в контроле, а при рекуррентном депрессивном расстройстве наблюдалось лишь тенденция к увеличению содержания ИЛ-6 ( $p = 0,055$ ). Сочетание алкогольной зависимости с депрессивными расстройствами сопровождалось более значительным увеличением содержания ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 в сравнении как с контрольной группой женщин того же возраста, так и с группой женщин с алкогольной зависимостью (табл. 1). Содержание противовоспалительного цитокина ИЛ-10 значимо увеличивалось при депрессивном эпизоде и рекуррентном депрессивном расстройстве в 1,3 и 1,5 раза, соответственно, по сравнению с контролем (табл. 1), в то время как при алкогольной зависимости его содержание не отличалось от контроля. При сочетании алкогольной зависимости с депрессивными расстройствами у женщин наблюдали тенденцию к увеличению содержания ИЛ-10 в сыворотке крови в 1,4 раза по сравнению с контрольной группой. Однако из-за большой дисперсии данных значимого увеличения содержания ИЛ-10 в сыворотке крови выявить не удалось.

### Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования сывороток крови женщин с алкогольной зависимостью и различными формами депрессивных

расстройств получены данные, свидетельствующие о существенных изменениях в содержании провоспалительных ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и противовоспалительного ИЛ-10 цитокинов. Наиболее выраженное увеличение выявлено в содержании ИЛ-6 в сыворотке крови женщин с алкогольной зависимостью и депрессивными расстройствами. В настоящее время установлена роль дисбаланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в развитии депрессивных расстройств, при этом особое значение в механизмах их развития уделяется ИЛ-6, играющим важную роль в цитокиновой гипотезе развития депрессии [9, 12, 16, 17]. При алкогольной зависимости также обнаруживается нейровоспалительный компонент в механизмах ее развития [18], равно как и вовлеченность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, которая существенна в проявлениях депрессии и расстройств, связанных с употреблением алкоголя [19, 20]. Сочетание алкогольной зависимости и депрессивных расстройств является взаимнымотягчающим обстоятельством и неблагоприятным признаком развития как алкогольной зависимости, так и депрессии. Высокое содержание ИЛ-6 может рассматриваться в качестве возможного нейроиммунного биомаркера сочетанного течения алкогольной зависимости и депрессии, а также может быть использовано в персонализированной профилактике и лечении этой патологии.

Таблица 1

Содержание провоспалительных, противовоспалительных цитокинов и кортизола в сыворотках крови женщин с алкогольной зависимостью и депрессивными расстройствами

Группа	Цитокины, пг/мл				Кортизол нг/мл
	ИЛ-1 $\beta$	ИЛ-6	ИЛ-10	ФНО- $\alpha$	
контроль	$n = 19$ 4,71 [1,88; 11,72]	$n = 18$ 13,32 [3,64; 31,25]	$n = 31$ 23,35 [1,33; 37,41]	$n = 18$ 5,46 [0,37; 10,68]	$n = 14$ 80,05 [54,70; 97,68]
депрессивный эпизод	$n = 10$ 10,91 [3,91; 31,57]**	$n = 16$ 23,99 [5,00; 45,45]**,##	$n = 16$ 30,52 [10,22; 41,33]**	$n = 10$ 4,51 [2,89; 6,05]	$n = 9$ 97,90 [82,47; 112,50]**
дистимия	$n = 9$ 9,25 [4,65; 18,89]**	$n = 8$ 30,71 [10,00; 61,82]**, #	$n = 9$ 28,38 [22,72; 34,94]	$n = 9$ 4,36 [1,84; 6,89]	$n = 9$ 116,44 [112,13; 120,87]**
рекуррентное депрессивное расстройство	$n = 8$ 5,59 [2,03; 10,49]	$n = 10$ 20,78 [4,54; 33,94]##	$n = 10$ 35,81 [19,11; 79,15]**	$n = 8$ 5,22 [4,58; 5,84]	$n = 7$ 108,51 [103,38; 113,65]**
алкогольная зависимость	$n = 9$ 4,64 [1,11; 9,57]	$n = 13$ 30,88 [8,74; 56,25]**	$n = 15$ 25,34 [8,56; 43,93]	$n = 8$ 9,03 [3,11; 14,26]*	$n = 10$ 105,17 [82,47; 127,34]**
алкогольная зависимость и депрессивные расстройства	$n = 6$ 7,02 [4,64; 10,91]*,&	$n = 8$ 41,91 [39,81; 45,42]**,&&	$n = 8$ 32,54 [15,22; 38,56]	$n = 8$ 6,26 [2,89; 11,74]	$n = 6$ 106,14 [98,82; 108,81]**

**Примечания.** Статистическая значимость межгрупповых различий: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой женщин; & –  $p < 0,05$ , && –  $p < 0,01$  по сравнению с группой женщин с алкогольной зависимостью; # –  $p < 0,05$ , ## –  $p < 0,01$  по сравнению с группой женщин с алкогольной зависимостью и депрессивными расстройствами.



## Список литературы

## References

1. Говман А.Г., Понизовский П.А. О сочетании депрессивных расстройств с зависимостью от алкоголя. *Вопросы наркологии*. 2017; 4-5: 103-112.
2. Hunt G.E., Malhi G.S., Cleary M., Lai H.M., Sitharthan T.J. Comorbidity of bipolar and substance use disorders in national surveys of general populations, 1990-2015: Systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 2016; 206: 321-330. DOI: 10.1016/j.jad.2016.06.051
3. Erickson E., Grantham E., Warden A., Harris R. Neuroimmune signaling in alcohol use disorder. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2019; 177: 34-60. DOI: 10.1016/j.pbb.2018.12.007
4. Crews F.T., Lawrimore C.J., Walter T.J., Coleman L.G. The role of neuroimmune signaling in alcoholism. *Neuropharmacology*. 2017; 1(122): 56-73. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.01.031
5. Ветрилэ Л.А., Невидимова Т.И., Давыдова Т.В., Захарова И.А., Савочкина Д.Н., Галкин С.А., Бохан Н.А. Аутоантитела к нейромедиаторам дофамину, норадреналину, серотонину, глутамату и ГАМК при коморбидном течении депрессии и алкогольной зависимости. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2019; 63(4): 5-12. DOI: 10.25557/0031-2991.2019.04.5-12
6. Mayfield J., Harris R.A., The neuroimmune basis of excessive alcohol consumption. *Neuropsychopharmacology*. 2017; 42(1): 376. DOI: 10.1038/npp.2016.177
7. Розин А.И., Рошина О.В., Пешковская А.Г., Белокрылов И.И. Коморбидные сочетания алкогольной зависимости и депрессивных расстройств. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018; 4(101): 40-45. DOI: 10.26617/1810-3111-2018-4(101)-40-45
8. Neupane S.P. Neuroimmune Interface in the Comorbidity between Alcohol Use Disorder and Major Depression. *Front. Immunol.* 2016; 7: 655. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00655
9. Гольдин Б.Г., Гольдина И.А. Цитокины в этиологии и патогенезе депрессии. *Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2017; 19(11): 17-25. DOI: 10.26787/nydha-2226-7417-2017-19-11-17-25
10. Григорьян Г.А., Дыгало Н.Н., Гехт А.Б., Степаничев М. Ю., Гуляева Н. В. Молекулярно-клеточные механизмы депрессии. Роль глюкокортикоидов, цитокинов, нейротрансмиттеров и трофических факторов в генезе депрессивных расстройств. *Успехи физиологических наук*. 2014; 45(2): 3-19.
11. Himmerich H., Patsalos O., Lichtblau N., Ibrahim M., Dalton B. Cytokine research in depression: principles, challenges, and open questions. *Front. Psychiatry*. 2019; 10: 30. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00030
12. Dowlati Y., Herrmann N., Swardfager W., Liu H., Sham L., Reim E.K., Lancôt K.L. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol. Psychiatry*. 2010; 67(5): 446-457. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033
13. Шишкина Г.Т., Дыгало Н.Н. Глюкокортикоидная гипотеза депрессии: история и перспективы. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2016; 20(2): 198-203. DOI 10.18699/VJ16.155
14. Martinac M., Babić D., Bevanda M., Vasilj I., Glibo D.B., Karlović D., Jakovljević M. Activity of the hypothalamic-pituitary axis and inflammatory mediators in major depressive disorder with or without metabolic syndrome. *Psychiatr. Danub.* 2017; 29(1): 39-50.
15. Becker H.C. Influence of stress associated with chronic alcohol exposure on drinking. *Neuropharmacology*. 2017; 122: 115-126. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.04/028
16. Максимова Н.Л., Булгакова Т.С., Узбеков М.Г. Роль цитокинов в патогенезе и терапии психических расстройств. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2019; 29(3): 71-75.
17. Hestad K.A., Aukrust P., Tønseth S., Reitan S.K. Depression has a Strong Relationship to Alterations in the Immune, Endocrine and Neural System. *Curr. Psychiatry Rev.* 2009; 5: 287-297.
18. Vetreno R.P., Crews F.T. Current hypotheses on the mechanisms of alcoholism. *Handb. Clin. Neurol.* 2014; 125: 477-497. DOI: 10.1016/B978-0-444-62619-6.00027-6
19. Sinha R. New findings on biological factors predicting addiction relapse vulnerability. *Curr. Psychiatry Rep.* 2011; 13(5): 398-405. DOI: 10.1007/s11920-011-0224-0
20. Stetler C., Miller G.E. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom. Med.* 2011; 73(2): 114-126. DOI: 10.1097/PSY.0b013e31820ad12b
1. Gofman A.G., Ponizovskiy P.A. [On comorbidity of depression and alcohol addiction]. *Voprosy narkologii [Addiction issues]*. 2017; 4-5: 103-112. (in Russian)
2. Hunt G.E., Malhi G.S., Cleary M., Lai H.M., Sitharthan T.J. Comorbidity of bipolar and substance use disorders in national surveys of general populations, 1990-2015: Systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 2016; 206: 321-330. DOI: 10.1016/j.jad.2016.06.051
3. Erickson E., Grantham E., Warden A., Harris R. Neuroimmune signaling in alcohol use disorder. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2019; 177: 34-60. DOI: 10.1016/j.pbb.2018.12.007
4. Crews F.T., Lawrimore C.J., Walter T.J., Coleman L.G. The role of neuroimmune signaling in alcoholism. *Neuropharmacology*. 2017; 1(122): 56-73. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.01.031
5. Vetrile L.A., Nevidimova T.I., Davydova T.V., Zakharova I.A., Savochkina D.N., Galkin S.A., Bokhan N.A. [Autoantibodies to the neurotransmitters dopamine, norepinephrine, serotonin, glutamate and GABA in comorbid depression and alcohol dependence]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya [Pathological physiology and experimental therapy]*. 2019; 63(4): 5-12. DOI: 10.25557/0031-2991.2019.04.5-12. (in Russian)
6. Mayfield J., Harris R.A., The neuroimmune basis of excessive alcohol consumption. *Neuropsychopharmacology*. 2017; 42(1): 376. DOI: 10.1038/npp.2016.177
7. Rozin A.I., Roshchina O.V., Peshkovskaya A.G., Belokrylov I.I. [Comorbid combinations of alcohol dependence and depressive disorders]. *Sibirskii vestnik psikiatrii i narkologii [Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry]*. 2018; 4(101): 40-45. (in Russian)
8. Neupane S.P. Neuroimmune Interface in the Comorbidity between Alcohol Use Disorder and Major Depression. *Front. Immunol.* 2016; 7: 655. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00655
9. Goldin B.G., Goldina I.A. [Cytokines in the etiology and pathogenesis of depression]. *Elektronnyi nauchno-obrazovatel'nyi vestnik «Zdorov'ye i obrazovaniye v XXI veke» [On line scientific & educational Bulletin "Health and Education Millennium"]*. 2017; 19(11):17-25. DOI: 10.26787/nydha-2226-7417-2017-19-11-17-25 (in Russian)
10. Grigoryan G.A., Dygalo N.N., Gekht A.B., Stepanichev M. Yu., Gulyeva N.V. [Molecular cell mechanisms of depression. The role of glucocorticoids, cytokines, neurotransmitters and trophic factors in the genesis of depressive disorders]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk [Advances in Physiological Sciences]*. 2014; 45(2): 3-19. (in Russian)
11. Himmerich H., Patsalos O., Lichtblau N., Ibrahim M., Dalton B. Cytokine research in depression: principles, challenges, and open questions. *Front. Psychiatry*. 2019; 10: 30. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00030
12. Dowlati Y., Herrmann N., Swardfager W., Liu H., Sham L., Reim E.K., Lancôt K.L. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol. Psychiatry*. 2010; 67(5): 446-457. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033
13. Shishkina G.T. Dygalo N.N. [The glucocorticoid hypothesis of depression: history and perspectives.]. *Vavilovskii zhurnal genetiki i selektsii [Vavilov Journal of Genetics and Breeding]*. 2016; 20(2): 198-203 DOI: 10.18699/VJ16.155. (in Russian)
14. Martinac M., Babić D., Bevanda M., Vasilj I., Glibo D.B., Karlović D., Jakovljević M. Activity of the hypothalamic-pituitary axis and inflammatory mediators in major depressive disorder with or without metabolic syndrome. *Psychiatr. Danub.* 2017; 29(1): 39-50.
15. Becker H.C. Influence of stress associated with chronic alcohol exposure on drinking. *Neuropharmacology*. 2017; 122: 115-126. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.04/028
16. Maksimova N.L., Bulgakova T.S., Uzbekov M.G. [The role of cytokines in the pathogenesis and therapy of mental disorders]. *Sozial'naya i klinicheskaya psikiatriya [Social and Clinical Psychiatry]*. 2019; 29(3): 71-75. (in Russian)
17. Hestad K.A., Aukrust P., Tønseth S., Reitan S.K. Depression has a Strong Relationship to Alterations in the Immune, Endocrine and Neural System. *Curr. Psychiatry Rev.* 2009; 5: 287-297.
18. Vetreno R.P., Crews F.T. Current hypotheses on the mechanisms of alcoholism. *Handb. Clin. Neurol.* 2014; 125: 477-497. DOI: 10.1016/B978-0-444-62619-6.00027-6
19. Sinha R. New findings on biological factors predicting addiction relapse vulnerability. *Curr. Psychiatry Rep.* 2011; 13(5): 398-405. DOI: 10.1007/s11920-011-0224-0
20. Stetler C., Miller G.E. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom. Med.* 2011; 73(2): 114-126. DOI: 10.1097/PSY.0b013e31820ad12b

---

**Сведения об авторах:**

*Ветрилэ Лучия Алдксандровна* — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории общей и перинатальной нейроиммунопатологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <http://orcid.org/0000-0001-9783-4711>

*Невидимова Татьяна Ивановна* — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук; <http://orcid.org/0000-0002-5084-9200>

*Давыдова Татьяна Викторовна* — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории общей и перинатальной нейроиммунопатологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <http://orcid.org/0000-0002-3176-1035>

*Захарова Ирина Александровна* — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории общей и перинатальной нейроиммунопатологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

*Савочкина Дарья Николаевна* — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательского института психического здоровья» Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук; <http://orcid.org/0000-0003-1263-5516>

*Галкин Станислав Алексеевич* — аспирант лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук;

*Бохан Николай Александрович* — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук; <http://orcid.org/0000-0002-1052-855X>