

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn690538>

EDN: VXRRLRT



# Воспалительные биомаркеры как инструмент персонализации терапии при расстройствах, связанных с употреблением алкоголя

С.И. Соколова, В.Ю. Скрыбин, Л.К. Ардаматская, А.В. Масыкин

Московский научно-практический центр наркологии, Москва, Россия

## АННОТАЦИЯ

В обзоре рассмотрен потенциал использования воспалительных биомаркеров для персонализации терапии при расстройствах, связанных с употреблением алкоголя, включая синдром отмены алкоголя. Проведён целенаправленный обзор клинических исследований, систематических обзоров и метаанализов, найденных в базах данных PubMed, Scopus и Web of Science и опубликованных в период с января 2000 г. по июль 2025 г. Наиболее воспроизводимыми оказались изменения уровней интерлейкина-6 (IL-6), IL-18, фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), С-реактивного белка (СРБ) и маркеров эндотоксемии. Повышение содержания этих маркеров при хроническом употреблении алкоголя и на ранних этапах после отмены ассоциируется с большей тяжестью синдрома отмены алкоголя, риском делирия и судорог, нарушениями сна и когнитивными дефицитами, инфекционными осложнениями и неблагоприятной годичной выживаемостью. В течение 1–4 недель воздержания большинство провоспалительных показателей снижается, однако часть остаётся повышенной. СРБ модифицирует клинический и нейровизуализационный ответ на терапию с нейроиммунным механизмом действия; содержание СРБ в периферической крови коррелирует с фронтальным холиновым сигналом по данным протонной магнитно-резонансной спектроскопии ( $^1\text{H}$ -MPC) и предсказывает потребление алкоголя в ближайший недельный период (по поведенческим метрикам, таким как число тяжёлых дней употребления). Избыточная доля REM-сна (Rapid Eye Movement) связана с активностью TNF- $\alpha$  и предвосхищает рецидив. Иммуногенетические вариации, такие как полиморфизм гена *IL17RB* и компонентов пути NF- $\kappa\text{B}$  (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), ассоциированы с ответом на поддерживающую фармакотерапию и с риском возобновления употребления алкоголя. Совокупность имеющихся данных обосновывает целесообразность использования панелей воспалительных биомаркеров для ранней стратификации риска, мониторинга качества ремиссии, подбора пациентов для иммунонаправленного вмешательства и коррекции кишечной проницаемости. Основными ограничениями исследований в данной области остаются малые и гетерогенные выборки и недостаток стандартизации панелей, а следовательно, необходимо проведение крупных продольных исследований с тщательным фенотипированием пациентов.

**Ключевые слова:** расстройства, вызванные алкоголем; абстинентный синдром; нейровоспаление; цитокины; С-реактивный белок; персонализированная медицина.

## Как цитировать

Соколова С.И., Скрыбин В.Ю., Ардаматская Л.К., Масыкин А.В. Воспалительные биомаркеры как инструмент персонализации терапии при расстройствах, связанных с употреблением алкоголя // Психофармакология и биологическая наркология. 2025. Т. 16, № 3. С. 161–172. DOI: 10.17816/phbn690538 EDN: VXRRLRT

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn690538>

EDN: VXRLRT

# Inflammatory Biomarkers as a Tool for Personalized Therapy in Alcohol-Related Disorders

Svetlana I. Sokolova, Valentin Yu. Skryabin, Liliya K. Ardamatskaya, Anton V. Masyakin

Moscow Research and Practical Centre for Narcology, Moscow, Russia

## ABSTRACT

This review examines the potential of inflammatory biomarkers to support the personalization of therapy in alcohol-related disorders, including alcohol withdrawal syndrome. A targeted review of clinical studies, systematic reviews, and meta-analyses published in PubMed, Scopus, and Web of Science databases between January 2000 and July 2025 was conducted. The most consistently reproducible findings include alterations in interleukin-6 (IL-6), IL-18, tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), C-reactive protein (CRP), and markers of endotoxemia. Elevated levels of these biomarkers during chronic alcohol use and early after cessation are associated with greater severity of alcohol withdrawal syndrome, risk of delirium and seizures, sleep disturbances, cognitive impairments, infectious complications, and unfavorable one-year survival outcomes. Most proinflammatory indicators decline within 1–4 weeks of abstinence; however, some remain elevated. CRP influences both clinical and neuroimaging responses to treatments with neuroimmune mechanisms of action; peripheral CRP concentration correlates with the frontal choline peak on proton magnetic resonance spectroscopy ( $^1\text{H}$ -MRS) and predicts short-term alcohol consumption (behavioral metrics such as number of heavy drinking days). Excessive REM sleep (Rapid Eye Movement) is associated with TNF- $\alpha$  activity and predicts relapse. Immunogenetic variations, including polymorphisms in the *IL17RB* gene and components of the NF- $\kappa\text{B}$  (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) pathway, are associated with response to maintenance pharmacotherapy and risk of returning to alcohol use. The collective evidence supports the use of inflammatory biomarker panels for early risk stratification, monitoring remission quality, identifying candidates for immune-targeted interventions, and for the correction of intestinal permeability. The main limitations of studies in this area include small and heterogeneous samples and insufficient standardization of panels, underscoring the need for large, longitudinal studies with detailed patient phenotyping.

**Keywords:** alcohol-related disorders; alcohol withdrawal syndrome; neuroinflammation; cytokines; C-reactive protein; personalized medicine.

## To cite this article

Sokolova SI, Skryabin VYu, Ardamatskaya LK, Masyakin AV. Inflammatory Biomarkers as a Tool for Personalized Therapy in Alcohol-Related Disorders. *Psychopharmacology and Addiction Biology*. 2025;16(3):161–172. DOI: 10.17816/phbn690538 EDN: VXRLRT

Received: 18.09.2025

Accepted: 10.10.2025

Published online: 26.10.2025

## ВВЕДЕНИЕ

В последние годы нейровоспаление рассматривается как ключевой патогенетический механизм, опосредующий как острые, так и хронические эффекты алкоголя на центральную нервную систему (ЦНС), включая формирование зависимости и синдрома отмены алкоголя (СОА). За последнее десятилетие показано, что расстройства, вызванные употреблением алкоголя, сопровождаются устойчивым дисбалансом нейроиммунной регуляции: алкоголь активирует врождённые иммунные пути — TLR/HMGB1 (Toll-like receptors / High Mobility Group Box 1) и NF-κB (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), изменяет экспрессию нейроиммунных генов и реактивность микроглии. В результате модуляция контуров вознаграждения и контроля поддерживает поведенческие фенотипы зависимости [1, 2]. Установлено, что алкоголь индуцирует как системное, так и локальное (в ЦНС) воспаление, нарушая баланс продукции провоспалительных [интерлейкин-1β (IL-1β), IL-6, фактор некроза опухоли-α (Tumor Necrosis Factor alpha, TNF-α)] и противовоспалительных (IL-10) цитокинов. Через микроглиальную и астроцитарную реактивность и TLR/HMGB1-сигнальный путь эти медиаторы изменяют активность контуров вознаграждения и контроля [1, 2], а также влияют на нейроэндокринную регуляцию и связанные с ней аффективно-когнитивные фенотипы [3]. В отечественных научных обзорах подчёркивается, что системное воспаление с участием IL-6, TNF-α и С-реактивного белка (СРБ) сопряжено с психопатологией и соматической коморбидностью, а также с когнитивной дисфункцией, что согласуется с нейроиммунной моделью, используемой в нашем обзоре [4]. Для IL-6 показана контекстная дихотомия: классическая передача сигнала через комплекс IL-6R/gp130 связана с регенеративными и нейропротективными эффектами, тогда как трансигналинг — с провоспалительным ответом. Эту особенность важно учитывать при интерпретации данных, описывающих расстройства, связанные с употреблением алкоголя (РУА) [5].

Отмена алкоголя, особенно после длительного периода злоупотребления, сопровождается дисрегуляцией провоспалительных каскадов и сдвигом иммунного баланса в сторону превалирования провоспалительного ответа, что клинически ассоциируется с более тяжёлым течением СОА, включая риск делирия и судорог. В ранний период отмены для пациентов с РУА характерны повышенный уровень IL-6 и TNF-α и тенденция к снижению IL-6 в течение первых 1–2 недель после прекращения приёма алкоголя. Содержание компонентов TNF-сигнального пути (рецепторов TNFR1/TNFR2) при алкогольном делирии выше, чем при неосложнённом СОА [6–10]. В некоторых работах противовоспалительная регуляция с участием IL-10 в ответ на отмену алкоголя выглядит недостаточной на фоне доминирования

провоспалительных процессов. Однако в клинических исследованиях направление изменений содержания IL-10 варьирует, поэтому в данном случае более корректно говорить о дисбалансе с преобладанием провоспалительного тона [7]. Такие иммунные изменения связаны с выраженностью аффективных симптомов, степенью нарушений сна и когнитивного дефицита, что увеличивает риск рецидива [3, 7, 11].

Клинические исследования показывают, что у пациентов с РУА происходят стойкие изменения концентраций отдельных цитокинов как в периферической крови, так и в спинномозговой жидкости [12]. Причём эти показатели зависят от стадии заболевания, интенсивности и продолжительности употребления алкоголя, а также от сопутствующих состояний, включая инфекции и заболевания печени [13]. Содержание IL-6 и TNF-α демонстрирует наиболее существенное и стойкое повышение при тяжёлом СОА, тогда как уровень IL-10, напротив, часто снижается, что усугубляет провоспалительный сдвиг [7, 13, 14].

Существование феномена тренированного иммунитета микроглии, при котором повторное воздействие стрессоров вызывает более быстрый и выраженный воспалительный ответ, подтверждено в доклинических исследованиях [15–17]. В контексте РУА микроглиальная «примированность» и стойкая нейроиммунная активация обсуждаются как механизмы поддержания патологических контуров вознаграждения и контроля [1, 2].

Ряд исследований подтверждает, что высокие уровни IL-6/TNF-α и компонентов TNF-сигнального пути ассоциированы с большей тяжестью СОА и риском делирия и судорог [8–10]. Таким образом, системный и локальный воспалительные ответы при РУА не только отражают глубину патофизиологических процессов, но и могут быть использованы для стратификации пациентов по риску осложнённого течения СОА.

В контексте развития персонализированной медицины изучение серийных (временных) изменений панелей цитокинов при СОА открывает перспективы создания прогностических моделей, позволяющих индивидуализировать терапевтические подходы, включая назначение противовоспалительных или иммуномодулирующих средств в качестве адъювантной терапии и мониторинг биомаркеров для своевременной коррекции лечения. Систематизация имеющихся данных о механизмах и клиническом значении цитокинового дисбаланса является необходимым этапом для разработки новых стратегий профилактики осложнений, снижения тяжести СОА и предотвращения рецидивов. Настоящий обзор суммирует современные представления о роли цитокинов в патогенезе алкогольной зависимости и синдрома отмены, акцентируя внимание на их возможном клиническом применении для диагностики, прогнозирования и терапии.

## ПОИСК ПУБЛИКАЦИЙ

Данный обзор выполнен в формате целенаправленного поиска и анализа научных публикаций, посвящённых роли цитокинов в патогенезе алкогольной зависимости и СОА. Поиск проводили в международных библиографических базах данных PubMed, Scopus и Web of Science. Поиск был ограничен публикациями за период с января 2000 г. по июль 2025 г. включительно. В поисковые запросы включали комбинации ключевых слов и медицинских предметных рубрик (MeSH-рубрики): “alcohol withdrawal syndrome”, “alcohol use disorder”, “cytokines”, “neuroinflammation”, “IL-1 $\beta$ ”, “IL-6”, “TNF- $\alpha$ ”, “IL-10”, “biomarkers”, “pathophysiology”. Дополнительно провели ручной поиск по спискам литературы релевантных публикаций.

В анализ включили: оригинальные клинические исследования — наблюдательные и рандомизированные клинические исследования, проспективные и ретроспективные наблюдения; релевантные метаанализы и систематические обзоры, в которых проведена оценка уровней цитокинов в сыворотке или плазме крови, либо в спинномозговой жидкости у пациентов с РУА, включая СОА; работы, содержащие данные о динамике последовательных изменений уровней цитокинов во времени в зависимости от тяжести СОА, наличия осложнений (делирия, судорожного синдрома) или исхода заболевания; исследования, рассматривающие патофизиологические механизмы нейровоспаления и его роль в изменениях нейронной передачи сигналов при РУА.

Исключены: статьи, посвящённые только экспериментальным моделям на животных без клинической верификации результатов; работы, в которых отсутствуют данные о конкретных цитокинах; публикации на языках, адекватный по точности перевод которых был невозможен.

## СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ УПОТРЕБЛЕНИИ АЛКОГОЛЯ И ЕГО ОТМЕНЕ

У пациентов с РУА, даже в отсутствии клинически выраженного поражения печени, происходит селективное повышение содержания IL-6 в сыворотке крови, тогда как концентрации IL-8, IL-10, IL-12 и TNF- $\alpha$  часто остаются на уровне контрольных значений. Это указывает на раннюю и относительно автономную активацию оси IL-6 на системном уровне и её участие в патогенезе алкогольной зависимости [13]. Поперечные исследования показывают, что у мужчин с диагностированным РУА в период отмены алкоголя повышаются уровни циркулирующего TNF- $\alpha$  и СРБ по сравнению со здоровой контрольной группой. При этом краткосрочное поведенческое вмешательство, направленное на модификацию

когнитивных предвзятостей, не изменяет эти показатели, что свидетельствует об устойчивости провоспалительного фона в ранней ремиссии и ограниченной чувствительности данных маркеров к краткосрочным немедикаментозным тренировочным воздействиям [14].

Дополнительным подтверждением системного воспалительного сдвига служит повышение концентрации матриксной металлопротеиназы-9 в сыворотке крови у пациентов с длительным употреблением алкоголя по сравнению с контрольной группой. Матриксная металлопротеиназа-9 служит маркером ремоделирования внеклеточного матрикса и сосудистой стенки, повышение её уровня в сыворотке крови отмечается независимо от стандартных печёночных ферментов, что свидетельствует о вкладе сосудисто-воспалительного компонента в общесоматический профиль алкогольной болезни [18].

Кишечно-печёночная ось служит ключевым источником системных провоспалительных стимулов у пациентов, поступающих на детоксикацию. Уже на исходном этапе у них выявляются признаки эндотоксемии, повышено содержание маркеров повреждения гепатоцитов и уровень TNF- $\alpha$ . Двухнедельное воздержание от приёма алкоголя снижает у таких пациентов уровень липополисахарида в крови, причём снижение содержания эндотоксина опережает уменьшение цитокератина-18, что указывает на причинную роль транслокации бактериальных продуктов в инициации и поддержании системного воспаления при алкогольной болезни печени [19]. В обследованной когорте доля участников с исходно повышенными показателями печёночного повреждения достигала двух третей, при этом у женщин сдвиги в маркерах повреждения гепатоцитов выражены сильнее, несмотря на меньший средний уровень употребления алкоголя, что свидетельствует о межполовых различиях в уязвимости к алкогольно-индуцированному воспалительному и цитолитическому ответу [19]. Одновременно провоспалительные процессы происходят и в жировой ткани. У пациентов с алкогольной болезнью печени регистрируется повышенная экспрессия хемокинов и компонентов инфламмосомы в тканях печени. При этом экспрессия IL-6 и хемокина CCL2 в подкожной жировой клетчатке коррелирует с тяжестью повреждений печени [20]. Более того, даже одна неделя воздержания от употребления алкоголя ассоциирована со снижением экспрессии IL-18, CCL2 и остеопонтина в жировой ткани, а также со сдвигом поляризации тканевых макрофагов в сторону противовоспалительного фенотипа. Эти данные свидетельствуют о частичной обратимости системного воспалительного каскада на фоне прекращения употребления алкоголя. Кроме того, они позволяют рассматривать жировую ткань как активный источник провоспалительных сигналов, способный поддерживать системный воспалительный фон и влиять на течение алкогольной болезни печени, а опосредованно — и на нейровоспалительные механизмы [20].

Лонгитудинальные исследования в клиниках детоксикации показывают, что ранняя фаза отмены сопровождается согласованным повышением содержания провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF- $\alpha$  в плазме крови в сочетании с ухудшением биохимических печёночных показателей и снижением когнитивной эффективности. В то же время, воздержание от употребления алкоголя в течение четырёх недель существенно снижает уровень большинства провоспалительных маркеров крови, нормализует печёночные пробы и улучшает показатели внимания и исполнительных функций. Всё это подтверждает клиническую значимость мониторинга воспалительных биомаркеров в первые недели ремиссии [7]. Однако в период ранней ремиссии уровни провоспалительных медиаторов TNF- $\alpha$  и СРБ остаются повышенными по сравнению со здоровыми лицами, что свидетельствует о хроническом поддержании воспалительного тонуса, который не может быть устранён одномоментно при помощи поведенческих вмешательств и требует применения таргетных биологических подходов [14]. На этапе острой отмены у пациентов, поступающих в отделения неотложной помощи, характерный системный воспалительный профиль часто сочетается с выраженными метаболическими нарушениями, включая гипомagneмию, повышение уровней лактата и СРБ. При этом низкая концентрация магния ассоциирована с более тяжёлым течением СОА и повышенной годичной летальностью, что подчёркивает прогностическую ценность совместного анализа воспалительных и метаболических параметров при первичном стратифицированном ведении таких пациентов [21]. В этой же когорте повышение СРБ и снижение концентрации альбумина сочетаются с неблагоприятными исходами в течение года, что подтверждает возможность использования СРБ как интегрального индикатора системного воспаления и риска осложнённого течения СОА [21]. Связь уровня IL-6/TNF- $\alpha$  в ночное время с архитектурой сна, а также эффект антагонизации TNF- $\alpha$  на REM (Rapid Eye Movement) фазу сна обсуждаются ниже.

Роль СРБ как устойчивого индикатора системного воспаления подтверждается в исследованиях фармакотерапии. Исходно высокий уровень СРБ модифицирует клинический и нейровизуализационный ответы на ибудиласт\*, что сопровождается меньшей интенсивностью потребления алкоголя и снижением реактивности лобно-стриарных структур на алкогольные стимулы. Наличие такой взаимосвязи позволяет рассматривать СРБ как стратификационный маркер при выборе пациентов для иммунонеправленных вмешательств [22]. Однако в расширенном 12-недельном рандомизированном клиническом исследовании у пациентов с РУА, принимавших ибудиласт\* (50 мг 2 раза в сутки), действие препарата не превосходило плацебо по доле тяжёлых дней употребления алкоголя и не повлияло на периферические маркеры воспаления,

что свидетельствует в пользу необходимости предварительной биомаркерной стратификации пациентов [23]. Дополнительно, мультиомный подход выявил генетические варианты рецептора интерлейкина-17B (IL-17B), ассоциированные с ответом на акампролат\* и риском рецидива, причём экспрессия компонентов NF- $\kappa$ B-сигнального пути выше у пациентов, возобновивших употребление алкоголя. Эти данные указывают на значимость врождённой иммунной вариативности в формировании системного воспалительного профиля и определении фармакологической чувствительности [24].

Важным аспектом интерпретации уровней цитокинов является учёт потенциальных смешивающих факторов. Клинические данные свидетельствуют о том, что у пациентов с СОА, употребляющих никотин (курение, бездымный табак), концентрации TNF- $\alpha$ , IL-17A, IL-1 $\beta$ , IL-8 и моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1) статистически значимо ниже, чем у лиц, не употребляющих никотин, даже после многофакторной корректировки на возраст, пол, сопутствующие воспалительные состояния, тяжесть зависимости, физическую активность и индекс массы тела [25]. При этом уровни IL-6 и антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL-1ra) не различаются между группами, но положительно коррелируют с индексом массы тела и окружностью талии, а также повышены у лиц с низкой физической активностью. Уровень СРБ продемонстрировал корреляцию с IL-10, TNF- $\alpha$ , IL-6 и IL-1ra. Кроме того, наблюдалась тенденция к снижению уровня интерферона-гамма (IFN- $\gamma$ ) по мере увеличения продолжительности абстиненции. Эти данные свидетельствуют в пользу того, что статус употребления никотина, антропометрические показатели (индекс массы тела и окружность талии), уровень физической активности и время, прошедшее с момента последнего употребления алкоголя, являются важными ковариатами, которые необходимо учитывать при сборе данных и статистическом моделировании связи между воспалительными биомаркерами и клиническими исходами при РУА.

Отечественные авторы подчёркивают, что с точки зрения клиничко-лабораторной интерпретации изолированная оценка одного маркера уступает интегральным панелям, включающим цитокины, белки глии и другие показатели [26]. Совокупность клинических данных свидетельствует о том, что системные провоспалительные медиаторы — в первую очередь IL-6, TNF- $\alpha$ , СРБ, IL-18 и показатели эндотоксемии — формируют устойчивый воспроизводимый профиль при хроническом употреблении алкоголя и в раннем периоде СОА. Развивающиеся процессы частично обратимы на фоне воздержания и демонстрируют выраженные связи с функциональными показателями сна, когнитивными нарушениями, инфекционными осложнениями и летальностью, что оправдывает их использование для динамического мониторинга и стратификации риска в клинической практике ведения пациентов с алкогольной зависимостью [7, 13, 20].

\* Лекарственное средство не зарегистрировано на территории Российской Федерации.



## СВЯЗЬ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ С НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕМ И АРХИТЕКТУРОЙ СНА, РОЛЬ КИШЕЧНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ И ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Клинические исследования последовательно показывают, что системные провоспалительные сдвиги при РУА сопровождаются нейровоспалительными изменениями и нарушениями регуляции сна, а также дисфункцией стресс-реактивных нейроэндокринных контуров [11].

Динамика системных воспалительных маркеров в ответ на острое воздействие алкоголя имеет высокую воспроизводимость. Экспериментальные исследования с контролируемым пероральным приёмом алкоголя у хронических потребителей демонстрируют, что концентрация IL-6 в плазме достоверно возрастает уже через ~3 часа после нагрузки, достигает пика и остаётся повышенной, тогда как уровень TNF- $\alpha$  значимо снижается [27]. Такой характерный сдвиг (повышение IL-6 на фоне снижения TNF- $\alpha$ ) после пероральной нагрузки алкоголем у тяжёлых потребителей [27] концептуально согласуется с данными доклинических исследований о быстрой нейроиммунной перестройке — изменении транскрипционных программ микроглии и астроцитов при воздействии воспалительных стимулов [1, 2]. Количество данных об острых транскрипционных сдвигах в ЦНС у человека при алкогольной нагрузке ограничено, а имеющиеся выводы основаны на доклинических исследованиях.

На уровне клеточных механизмов ключевым эффектом выступает микроглия. Именно транскрипционная и эпигенетическая перенастройка микроглии при воздействии психоактивных веществ, включая алкоголь, поддерживает повышенную реактивность и изменяет регуляцию нейронных сетей, связанных с вознаграждением и контролем поведения, что способствует формированию аддиктивного поведения [28]. Совокупность клинических и доклинических данных свидетельствует о том, что воспалительные процессы ассоциированы с ухудшением когнитивных функций при РУА, причём вклад микроглии рассматривается как центральный для поддержания нейровоспалительного состояния [11]. IL-6 в ЦНС модулирует передачу нервного сигнала (дофаминергическую, серотонинергическую и кинурениновый путь), оси стресс-реакции и когнитивные функции, опосредуя влияние периферического воспаления на поведение при РУА [5]. Русскоязычные авторы обзорных статей дополнительно связывают повышенное содержание провоспалительных медиаторов (прежде всего IL-6 и TNF- $\alpha$ ) с нарушениями внимания, рабочей памяти и исполнительных функций, то есть делают акцент на неблагоприятных когнитивных исходах при РУА [29].

Связь системных цитокинов с архитектурой сна в рамках СОА показана в работе, где провели ночной

серийный забор крови и полисомнографию [30]. Установлено, что у пациентов с СОА повышаются ночные уровни IL-6 и TNF- $\alpha$  на фоне удлинения латентности сна и относительного увеличения доли REM-сна по сравнению с контрольной группой. При экспериментальном нарушении сна подъёмы IL-6 усиливаются, а уровень IL-6 перед сном коррелирует с латентностью засыпания, тогда как уровень IL-6 в 3 часа ночи коррелирует с продолжительностью REM-сна во второй половине ночи [30]. Причинная роль TNF-сигнального каскада подтверждена фармакологическим вмешательством: однократная антагонизация TNF- $\alpha$  этанерцептом — рекомбинантным растворимым рецептором p75-Fc (крупная молекула, вводится подкожно и не проникает через гемато-энцефалический барьер при системном введении) — у мужчин с РУА в состоянии воздержания приводит к статистически значимому снижению доли и продолжительности REM-сна до уровней, приближающихся к показателям у здоровых лиц. Индивидуальные концентрации циркулирующего растворимого рецептора TNFRII отрицательно коррелируют с процентом REM-сна [31]. Эти данные имеют существенное клиническое значение, поскольку нарушения сна устойчиво связаны с риском рецидива, а их воспалительная составляющая делает возможной иммуномодуляторную коррекцию [30, 31].

Взаимодействие нейроэндокринной и иммунной систем при хроническом употреблении алкоголя характеризуется изменённой реактивностью лимфоцитарных опиоидергических и стресс-ассоциированных каскадов на центральные стрессовые стимулы. У лиц с РУА исходная экспрессия мРНК проопиомеланокортина в лимфоцитах периферической крови повышена. При этом на фоне внутривенного введения кортикотропин-рилизинг-фактора наблюдается не ожидаемое повышение уровня мРНК проопиомеланокортина в лимфоцитах периферической крови, как у контрольных лиц, а его снижение, что интерпретируется как нарушение нейроэндокринно-иммунной оси у таких пациентов [32]. Одновременно зафиксировано повышение продукции антагониста рецептора IL-1 в ответ на липополисахарид, что указывает на хроническую активацию врождённого иммунитета и его взаимодействие со стресс-системой [32]. В периперационной модели у пациентов с длительной историей употребления алкоголя до операции выявлено сниженное соотношение Т-хелперов (Th1/Th2), а после хирургического стресса — подавление цитотоксических ответов и сдвиг в сторону повышенной секреции IL-10 на фоне снижения соотношения IFN- $\gamma$ /IL-10. Такие изменения сопровождаются большей частотой инфекций и свидетельствуют о роли системного иммунного дисбаланса в нарушении адаптации к стрессу в данной популяции [33]. Эти наблюдения согласуются с представлением, что хроническое воспаление и стресс-реакции взаимно потенцируют друг друга и через периферические медиаторы влияют на центральные механизмы регуляции поведения [32, 33].

Связь между периферическим воспалением и нейровоспалительными процессами также подтверждается работами, сочетающими измерение периферических биомаркеров с неинвазивными центральными индикаторами. В плацебо-контролируемом исследовании ибудиласта\* у пациентов с РYA отмечено умеренное снижение СРБ и соотношения TNF- $\alpha$ /IL-10, а по данным протонной магнитно-резонансной спектроскопии  $^1\text{H-MRS}$  — снижение уровня холин-содержащих соединений в белом веществе лобных долей головного мозга и тенденция к снижению мио-инозитола в передней поясной коре. При этом периферический СРБ положительно коррелирует с фронтальным холиновым сигналом по  $^1\text{H-MRS}$ ; комбинация этих показателей имеет предиктивную связь с употреблением алкоголя в последующую неделю (по поведенческим метрикам). Обнаруженная корреляция указывает на связь периферической воспалительной нагрузки с маркерами метаболизма глии и клеточных мембран в ЦНС и их значимое влияние на поведение [34]. Последующий анализ показал, что исходно высокий уровень СРБ модифицирует нейрональный ответ на алкогольные стимулы — происходит ослабление реактивности в кластере, включающем левую нижнюю лобную извилину и правый дорсальный стриатум, что увязывает системное воспаление с центральной обработкой триггеров, влияющих на риск рецидива [22].

Устойчивый провоспалительный фон формируется системными источниками, такими как кишечная эндотоксемия и воспаление жировой ткани. Этот фон способен поддерживать нейровоспалительную активность через гуморальные и клеточные механизмы [19, 20]. У пациентов, поступающих на детоксикацию, повышение содержания липополисахарида сочетается с ростом циркулирующего TNF- $\alpha$  и содержания маркеров некротического повреждения печени. Двухнедельное воздержание от употребления алкоголя снижает эндотоксемию быстрее, чем уровень маркеров цитолиза, что подчёркивает роль кишечной проницаемости как ведущего фактора системного воспаления в этой популяции [19]. Кроме того, в подкожной жировой ткани у пациентов с алкогольной болезнью печени повышена экспрессия хемокинов и компонентов инфламмасомы, причём уже через неделю воздержания от приёма алкоголя снижается экспрессия IL-18, хемокина CCL2 и остеопонтина, а также смещается поляризация макрофагов в сторону противовоспалительного фенотипа, что свидетельствует о частичной обратимости периферической воспалительной активности [20]. Хотя эти исследования фокусируются на периферических тканях, их результаты обозначают правдоподобный механизм влияния периферической воспалительной среды на мозговые сети через известные цитокиновые и нейроэндокринные пути [19, 20]. Кроме того, адипоциты являются источником IL-6, а ожирение и метаболические сдвиги поддерживают системный провоспалительный фон — ещё одно

периферическое патогенетическое звено, релевантное для РYA [5].

Наконец, повышенный уровень ряда воспалительных маркеров в ранней ремиссии указывает на ограниченную эффективность исключительно поведенческих вмешательств для быстрой коррекции воспалительного тонуса. Так, у мужчин с РYA в состоянии воздержания уровни TNF- $\alpha$  и СРБ остаются повышенными по сравнению со здоровыми лицами и не изменяются в ходе трёхнедельной тренировки когнитивных предвзятостей. Это наблюдение контрастирует с результатами фармакологических работ, где наблюдали модификацию как периферических, так и центральных показателей, и дополнительно аргументирует необходимость биомаркерной стратификации пациентов при выборе нейроиммунных подходов [14, 22, 34]. В совокупности представленные данные поддерживают интегральную модель, в которой системные цитокины и связанные с ними медиаторы сочетаются с микроглиальной реактивностью, нарушают архитектуру сна и изменяют стресс-реактивные нейроэндокринные механизмы, тем самым способствуя поддержанию патологических форм поведения и увеличивая риск рецидива при РYA [11, 30, 31].

## ЦИТОКИНЫ И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ МАРКЕРЫ КАК ПРЕДИКТОРЫ И ИНСТРУМЕНТЫ СТРАТИФИКАЦИИ

Клинические данные позволяют рассматривать ряд воспалительных медиаторов и связанных с ними показателей как предикторы неблагоприятного течения СОА и общего прогноза при РYA, а также как основание для стратификации пациентов при выборе лечебной тактики. У пациентов с расстройствами, связанными с употреблением алкоголя, уже на доклинической стадии поражения печени определяется избирательное повышение уровня IL-6 в сыворотке, что делает его удобным маркером для раннего выявления системного воспалительного сдвига и оценки риска последующей декомпенсации без необходимости опоры на печёночные показатели [13]. При этом содержание системных индикаторов — TNF- $\alpha$  и СРБ — остаётся стабильно повышенным у абстинентных пациентов по сравнению со здоровыми лицами и не изменяется под влиянием краткосрочных поведенческих вмешательств, что подтверждает стабильность этих маркеров и их пригодность для предварительной стратификации воспалительного фона в ранней ремиссии [14]. В дополнение к цитокинам, повышение концентрации матриксной металлопротеиназы-9 в сыворотке крови у пациентов с длительным употреблением алкоголя отражает сосудисто-воспалительный компонент и может использоваться для оценки долговременного сердечно-сосудистого риска, что позволяет выйти за пределы оценки сугубо гепатотропных

последствий [18]. Показатели эндотоксемии и воспаления жировой ткани дополняют прогностическую модель. У пациентов, поступающих на детоксикацию, повышенные исходные уровни липополисахарида и TNF- $\alpha$  сочетаются с маркерами повреждения гепатоцитов. При двухнедельном воздержании от приёма алкоголя содержание липополисахарида снижается быстрее, чем цитоцератин-18, что позволяет рассматривать показатель эндотоксемии как ранний индикатор благоприятного ответа на воздержание и как маркер для мониторинга эффективности коррекции кишечной проницаемости [19]. В подкожной жировой клетчатке повышение экспрессии IL-18, CCL2 и остеопонтина связано с выраженностью печёночного воспаления. Уже через неделю воздержания их уровни снижаются на фоне смещения поляризации макрофагов в сторону противовоспалительного фенотипа, что делает эти маркеры удобными суррогатными показателями системного воспалительного бремени и его обратимости [20]. Временная динамика панелей цитокинов при переходе от ранней отмены к четырёхнедельной ремиссии — снижение содержания большинства провоспалительных медиаторов, сопровождающееся улучшением когнитивных и печёночных показателей — может служить инструментом мониторинга качества ремиссии и коррекции интенсивности наблюдения [7]. Отдельного внимания заслуживают интегральные воспалительно-метаболические маркеры, связанные с исходами. В когорте пациентов с СОА, обратившихся в отделение неотложной помощи, низкая концентрация магния на фоне повышенных уровней СРБ и лактата ассоциирована с неблагоприятным прогнозом однолетней выживаемости. При повторных обращениях у пациентов вновь обнаруживалась гипомagneмиемия, ассоциированная со 100% летальностью в пределах года, что позволяет рассматривать магний, СРБ и лактат как простые и доступные индикаторы высокого риска смертности в острый период [21]. Биологически это ожидаемо — IL-6 индуцирует печёночный синтез белков острой фазы, включая СРБ, поэтому последний служит прокси-маркером IL-6-опосредованного воспаления [5]. В том же исследовании с повышенной смертностью были связаны мужской пол, низкий индекс массы тела, высокая максимальная оценка по шкале тяжести СОА, низкий уровень альбумина. Такая панель маркеров позволяет формировать стратификационные профили для прогнозирования и оптимизации распределения ресурсов, основываясь на сочетании воспалительных и клинических показателей [21]. В периоперационном контексте у пациентов с длительной историей употребления алкоголя предоперационное снижение соотношения Th1/Th2, повышение IL-1 $\beta$  и усиленная продукция антагониста рецептора IL-1 после стимуляции липополисахаридом, а также послеоперационное снижение соотношения IFN- $\gamma$ /IL-10 сопровождаются двукратным увеличением частоты инфекционных осложнений. Эти

данные подтверждают прикладное значение иммунного профилирования для прогнозирования осложнений и принятия решений о профилактике [33].

Помимо прогнозирования течения РУА и риска осложнённого СОА, воспалительные показатели также полезны для стратификации фармакотерапии. В программе рандомизированного клинического исследования ибудиласта\* исходно высокий СРБ ассоциирован с лучшим клиническим ответом и ослаблением реактивности на стимулы, связанные с алкоголем, в лобно-стриарных зонах [22]. Однако в 12-недельном рандомизированном клиническом исследовании препарат не превзошёл плацебо по первичной конечной точке и не изменил содержание периферических воспалительных маркеров [23].

Иммуногенетический профиль обеспечивает дополнительный уровень персонализации. Протеомика-информированное геномное исследование показало, что вариации в гене рецептора IL-17B ассоциированы как с уровнем циркулирующего рецептора, так и с клиническим ответом на акампролат\*. При этом варианты аллели в совокупности демонстрируют защитный эффект относительно рецидива, тогда как базальная экспрессия субъединиц NF- $\kappa$ B выше у пациентов, возобновивших употребление алкоголя, что обосновывает целесообразность использования иммуногенетических меток для подбора терапии и интерпретации рисков [24]. На поведенческом уровне биомаркером с подтверждённой прогностической валидностью выступает архитектура сна. Аномальное увеличение доли REM-сна у пациентов с СОА, связанное с активностью TNF-сигнального пути, рассматривается как предвестник рецидива, что обосновывает необходимость включения полисомнографических параметров в модели оценки риска, а также подтверждает их связь с воспалительными мишенями [31]. Наконец, динамика панели цитокинов в первые недели воздержания (снижение уровня большинства провоспалительных медиаторов) на фоне нормализации результатов когнитивных тестов создаёт основу для разработки алгоритмов мониторинга хода ремиссии и раннего выявления пациентов с «застевающим» воспалительным тоном, у которых целесообразно усиление противовоспалительных и реабилитационных мероприятий [7].

Таким образом, IL-6, TNF- $\alpha$ , СРБ, IL-18, показатели эндотоксемии и связанные с ними метаболические индикаторы (магний, лактат, альбумин), а также иммунноклеточные соотношения (Th1/Th2, IFN- $\gamma$ /IL-10) и функциональные параметры (REM-сон, фронтальный холиновый сигнал) формируют воспроизводимый набор маркеров, который может быть применён для раннего выявления неблагоприятного профиля, прогнозирования осложнений и выбора целевых вмешательств, включая подбор пациентов на нейроиммунную фармакотерапию и коррекцию кишечной проницаемости.



## ТРАНСЛЯЦИОННЫЕ СЛЕДСТВИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ БАЗЫ

Наличие воспроизводимых связей между IL-6, TNF- $\alpha$ , СРБ, IL-18, эндотоксемией и клиническими фенотипами (тяжесть СОА, нарушения сна, инфекционные осложнения) создаёт основу для пошаговой клиничко-лабораторной стратификации пациентов при первичном обращении и для последующего динамического мониторинга в первые недели воздержания [7, 13, 20]. Персонализация фармакотерапии на основе исходного воспалительного профиля представляется перспективной, поскольку у пациентов с повышенным СРБ наблюдается более выраженная клиническая и нейровизуализационная ответная реакция на терапию с нейроиммунным механизмом действия. Однако в нестратифицированной выборке преимущество ибудиласта\* над плацебо по первичной конечной точке не было подтверждено [22, 23], что подчёркивает необходимость предварительного отбора пациентов по биомаркерам (например, по исходному уровню СРБ). Одновременная оценка периферических показателей и центральных индикаторов глиального метаболизма (по данным протонной магнитно-резонансной спектроскопии) демонстрирует сопряжённость этих показателей и их прогностическую ценность для ближайших поведенческих исходов, что может быть использовано при планировании наблюдения и определении интенсивности вмешательств [34]. Коррекция источников системного воспаления (кишечной проницаемости и воспаления жировой ткани) на фоне отмены алкоголя продемонстрировала раннюю обратимость эндотоксемии и изменений содержания тканевых провоспалительных маркеров [19, 20], что обосновывает целесообразность использования этого подхода в качестве вспомогательной терапии и для мониторинга. Вмешательства в сигнальный путь TNF- $\alpha$  нормализуют архитектуру сна в рамках СОА, что особенно важно из-за наличия связи между нарушениями сна и риском рецидива. Однако переносимость такого вмешательства и его долговременная эффективность требуют дальнейшей проверки в целевых группах пациентов [30, 31]. Выявление генетических маркеров иммунных путей (например, полиморфизмов гена *IL17RB*), ассоциированных с риском рецидива и чувствительностью к поддерживающей терапии, обеспечивает дополнительный уровень стратификации и обосновывает интеграцию иммуногенетических подходов с клиничко-лабораторными алгоритмами [22]. Вместе с тем значимая часть данных получена на выборках ограниченного объёма, с разной длительностью воздержания, преобладанием мужчин и гетерогенностью сопутствующих состояний. Влияние этих факторов ограничивает возможность экстраполяции результатов и подчёркивает необходимость проведения крупных, тщательно фенотипизированных, продольных исследований с применением

стандартизированных панелей биомаркеров и клинических исходов [11, 14, 23].

Важным методологическим требованием является строгая стандартизация протоколов оценки воспалительных биомаркеров. Во-первых, обязательная стратификация пациентов по статусу употребления никотина — курящие/пользующиеся бездымным табаком пациенты vs не употребляющие никотин. Необходимость такой стратификации связана с тем, что никотин ассоциирован со снижением уровней ключевых провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-17A, IL-1 $\beta$ , IL-8, MCP-1, иногда IL-10), что может маскировать истинный воспалительный тонус и снижать чувствительность биомаркерных панелей у этой подгруппы пациентов [26]. Во-вторых, критически важна фиксация и учёт времени забора биоматериала относительно последнего приёма алкоголя. Острый подъём уровня IL-6 и снижение содержания TNF- $\alpha$  в крови развиваются уже через 3 часа после перорального приёма алкоголя. Поэтому для обеспечения сопоставимости результатов исследований острых эффектов при СОА необходим либо строгий контроль времени последнего употребления алкоголя перед забором крови, либо использование стандартизированного временного окна (~3 часа). Учёт всех факторов (никотиновый статус, индекс массы тела, физическая активность, продолжительность абстиненции, строгое время забора крови) наряду с тщательным фенотипированием пациентов должен стать стандартом в будущих исследованиях для минимизации систематических смещений и гетерогенности данных.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совокупность имеющихся данных указывает на устойчивый провоспалительный контур при РУА, формирующийся уже на ранних стадиях и сохраняющийся в фазе отмены. Наиболее воспроизводимыми являются изменения содержания IL-6, TNF- $\alpha$ , СРБ, IL-18, маркеров эндотоксемии, а также ассоциированных с ними метаболических индикаторов — магния, лактата, альбумина. Такой периферический контур характеризуется признаками нейровоспаления, нарушениями архитектуры сна и нейроэндокринной регуляции, что связано с осложнениями СОА и повышенным риском рецидива.

На практике это обосновывает применение поэтапной клиничко-лабораторной стратификации, включающей: серийные измерения цитокинов, СРБ и показателей эндотоксемии в первые недели воздержания от приёма алкоголя; учёт REM-параметров сна и иммунноклеточных соотношений (Th1/Th2, IFN- $\gamma$ /IL-10); персонализацию терапии с опорой на биомаркеры, включая подбор пациентов для нейроиммунной терапии и коррекции кишечной проницаемости. Предварительные данные указывают на то, что исходно высокий уровень СРБ ассоциирован с лучшим ответом на ибудиласт\* по поведенческим и нейровизуализационным метрикам. Однако

в нестратифицированной выборке преимущество этого препарата над плацебо не показано. Применение иммуногенетических маркеров (например, *IL17RB* и компонентов NF-κB) повышает уровень персонализации, но требует валидации. В качестве основных ограничений в данной области можно назвать малые и гетерогенные выборки, варибельную длительность воздержания и сопутствующие патологии, что обуславливает необходимость проведения крупных продольных исследований со стандартными временными точками и панелями биомаркеров.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** С.И. Соколова — определение концепции, проведение исследования, работа с данными, структурирование, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; В.Ю. Скрыбин — определение концепции, проведение исследования, работа с данными, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; Л.К. Ардаматская — работа с данными, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; А.В. Масыкин — проведение исследования, работа с данными, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

**Источники финансирования.** Отсутствуют.

**Раскрытие интересов.** Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими организациями), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

**Оригинальность.** При создании настоящей статьи авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

**Доступ к данным.** Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима.

**Генеративный искусственный интеллект.** При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

**Рассмотрение и рецензирование.** Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента и научный редактор издания.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contributions:** S.I. Sokolova: conceptualization, investigation, data curation, writing—original draft, writing—review & editing; V.Yu. Skryabin: conceptualization, investigation, data curation, writing—original draft, writing—review & editing; L.K. Ardamatskaya: data curation, writing—original draft, writing—review & editing; A.V. Masyakin: investigation, data curation, writing—original draft, writing—review & editing. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

**Funding sources:** No funding.

**Disclosure of interests:** The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

**Statement of originality:** No previously obtained or published material (text, images, or data) was used in this study or article.

**Data availability statement:** The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work.

**Generative AI use statement:** No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

**Provenance and peer-review:** This article was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer-review process involved one external reviewer and the in-house science editor.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Crews FT, Vetreno RP. Neuroimmune basis of alcoholic brain damage. *Int Rev Neurobiol.* 2014;118:315–357. doi: 10.1016/B978-0-12-801284-0.00010-5
2. Erickson EK, Grantham EK, Warden AS, Harris RA. Neuroimmune signaling in alcohol use disorder. *Pharmacol Biochem Behav.* 2019;177:34–60. doi: 10.1016/j.pbb.2018.12.007 EDN: GCGBQH
3. Kazmi N, Wallen GR, Yang L, et al. 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. *Front Psychiatry.* 2022;13:931280. doi: 10.3389/fpsy.2022.931280 EDN: AODIUY
4. Mazo GE, Dubinina EE, Krizhanovskii AS. Inflammation and depression: The role of oxidative stress, hormonal and cellular factors. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2014;114(1):80–84. EDN: RWLDUL
5. Rukavishnikov GV, Zhilyaeva TV, Dubinina EE, Mazo GE. Interleukin-6 role in schizophrenia pathological mechanisms. *Neirokimiya.* 2023;40(1):23–29. doi: 10.31857/S1027813323010168 EDN: ERAKSD
6. Heberlein A, Käser M, Lichtinghagen R, et al. TNF-α and IL-6 serum levels: neurobiological markers of alcohol consumption in alcohol-dependent patients? *Alcohol.* 2014;48(7):671–676. doi: 10.1016/j.alcohol.2014.08.003
7. Yen CH, Ho PS, Yeh YW, et al. Differential cytokine levels between early withdrawal and remission states in patients with alcohol dependence. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;76:183–191. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.10.015
8. Hsu SH, Kao CF, Chang HM, et al. Blood cytokine levels in patients with alcohol dependence during early withdrawal treatment. *Taiwanese Journal of Psychiatry (Taipei).* 2023;37(4):175–181. doi: 10.4103/tpsy.tpsy\_31\_23 EDN: AMVNBI
9. Hsu SH, Huang MC, Liu TH, et al. TNFR1 and TNFR2 levels in patients with severe alcohol use disorder undergoing withdrawal and their relationship with delirium tremens. *Brain Behav Immun.* 2025;129:409–415. doi: 10.1016/j.bbi.2025.06.024
10. Melamud MM, Bobrik DV, Brit PI, et al. Biochemical, hematological, inflammatory, and gut permeability biomarkers in patients with alcohol withdrawal syndrome with and without delirium tremens. *J Clin Med.* 2024;13(10):2776. doi: 10.3390/jcm13102776 EDN: IHWPPU

11. Coppens V, Morrens M, Destoop M, Dom G. The interplay of inflammatory processes and cognition in alcohol use disorders—a systematic review. *Front Psychiatry*. 2019;10:632. doi: 10.3389/fpsy.2019.00632
12. Adams C, Perry N, Conigrave J, et al. Central markers of neuroinflammation in alcohol use disorder: a meta-analysis of neuroimaging, cerebral spinal fluid, and postmortem studies. *Alcohol Clin Exp Res (Hoboken)*. 2023;47(2):197–208. doi: 10.1111/acer.14992 EDN: FCDOXM
13. Nicolaou C, Chatzipanagiotou S, Tzivos D, et al. Serum cytokine concentrations in alcohol-dependent individuals without liver disease. *Alcohol*. 2004;32(3):243–247. doi: 10.1016/j.alcohol.2004.02.004
14. Portelli J, Wiers CE, Li X, et al. Peripheral proinflammatory markers are upregulated in abstinent alcohol-dependent patients but are not affected by cognitive bias modification: Preliminary findings. *Drug Alcohol Depend*. 2019;204:107553. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2019.107553
15. Wendeln AC, Degenhardt K, Kaurani L, et al. Innate immune memory in the brain shapes neurological disease hallmarks. *Nature*. 2018;556(7701):332–338. doi: 10.1038/s41586-018-0023-4 EDN: YHQZAT
16. Neher JJ, Cunningham C. Priming microglia for innate immune memory in the brain. *Trends Immunol*. 2019;40(4):358–374. doi: 10.1016/j.it.2019.02.001
17. Netea MG, Domínguez-Andrés J, Barreiro LB, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):375–388. doi: 10.1038/s41577-020-0285-6 EDN: HJBHOV
18. Sillanaukee P, Kalela A, Seppä K, et al. Matrix metalloproteinase-9 is elevated in serum of alcohol abusers. *Eur J Clin Invest*. 2002;32(4):225–229. doi: 10.1046/j.1365-2362.2002.00975.x EDN: BAGQFB
19. Kirpich IA, McClain CJ, Vatsalya V, et al. Liver injury and endotoxemia in male and female alcohol-dependent individuals admitted to an alcohol treatment program. *Alcohol Clin Exp Res*. 2017;41(4):747–757. doi: 10.1111/acer.13346 EDN: YYMDFB
20. Voican CS, Njiké-Nakseu M, Boujedidi H, et al. Alcohol withdrawal alleviates adipose tissue inflammation in patients with alcoholic liver disease. *Liver Int*. 2015;35(3):967–978. doi: 10.1111/liv.12575
21. Maguire D, Talwar D, Burns A, et al. A prospective evaluation of thiamine and magnesium status in relation to clinicopathological characteristics and 1-year mortality in patients with alcohol withdrawal syndrome. *J Transl Med*. 2019;17(1):384. doi: 10.1186/s12967-019-02141-w EDN: BIIESF
22. Grodin EN, Meredith LR, Burnette EM, et al. Baseline C-reactive protein levels are predictive of treatment response to a neuroimmune modulator in individuals with an alcohol use disorder: a preliminary study. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2023;49(3):333–344. doi: 10.1080/00952990.2022.2124918 EDN: RYOTHQ
23. Ray LA, Meredith LR, Grodin EN, et al. A neuroimmune modulator for alcohol use disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2025;8(4):e257523. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2025.7523
24. Ho MF, Zhang C, Cohan JS, et al. IL17RB genetic variants are associated with acamprosate treatment response in patients with alcohol use disorder: a proteomics-informed genomics study. *Brain Behav Immun*. 2024;120:304–314. doi: 10.1016/j.bbi.2024.06.007 EDN: EQSMXW
25. Bolstad I, Lien L, Moe JS, et al. Inflammatory cytokines in alcohol use disorder patients are lower in smokers and users of smokeless tobacco. *Alcohol Clin Exp Res (Hoboken)*. 2023;47(7):1352–1363. doi: 10.1111/acer.15103 EDN: FZYUNF
26. Generalov VO, Obodzinskaya TE, Sadykov TR, et al. Neuroinflammatory part of the systemic inflammatory process in the development of neurodegenerative conditions. *Psychiatry (Moscow)*. 2023;21(5):17–24. doi: 10.30629/2618-6667-2023-21-5-17-24 EDN: WLOTTT
27. Lee MR, Abshire KM, Farokhnia M, et al. Effect of oral alcohol administration on plasma cytokine concentrations in heavy drinking individuals. *Drug Alcohol Depend*. 2021;225:108771. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2021.108771 EDN: VNLCNU
28. Vilca SJ, Margetts AV, Pollock TA, Tuesta LM. Transcriptional and epigenetic regulation of microglia in substance use disorders. *Mol Cell Neurosci*. 2023;125:103838. doi: 10.1016/j.mcn.2023.103838 EDN: EKBIIO
29. Yanushko MG, Shamanina MV. Neuroinflammation factors and cognitive deficits in recurrent depression: the search for pathogenetic and therapeutic targets. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2024;(4):22–28. doi: 10.21265/PSYPH.2024.61.34.003 EDN: HJPSRO
30. Irwin M, Rinetti G, Redwine L, et al. Nocturnal proinflammatory cytokine-associated sleep disturbances in abstinent African American alcoholics. *Brain Behav Immun*. 2004;18(4):349–360. doi: 10.1016/j.bbi.2004.02.001
31. Irwin MR, Olmstead R, Valladares EM, et al. Tumor necrosis factor antagonism normalizes rapid eye movement sleep in alcohol dependence. *Biol Psychiatry*. 2009;66(2):191–195. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.12.004
32. Rosenberger P, Mühlbauer E, Weissmüller T, et al. Decreased proopiomelanocortin mRNA in lymphocytes of chronic alcoholics after intravenous human corticotropin releasing factor injection. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003;27(11):1693–1700. doi: 10.1097/01.ALC.0000095636.44770.55
33. Spies CD, von Dossow V, Eggers V, et al. Altered cell-mediated immunity and increased postoperative infection rate in long-term alcoholic patients. *Anesthesiology*. 2004;100(5):1088–1100. doi: 10.1097/00000542-200405000-00010 EDN: PJFUFP
34. Grodin EN, Nieto SJ, Meredith LR, et al. Effects of ibudilast on central and peripheral markers of inflammation in alcohol use disorder: A randomized clinical trial. *Addict Biol*. 2022;27(4):e13182. doi: 10.1111/adb.13182 EDN: NINYVU

## ОБ АВТОРАХ

**\*Соколова Светлана Игоревна;**

адрес: Россия, 109390, Москва, ул. Люблинская, д. 37/1;

ORCID: 0009-0005-7352-4686;

eLibrary SPIN: 1871-6615;

e-mail: sokolova.sveta5@mail.ru

**Скрябин Валентин Юрьевич, канд. мед. наук;**

ORCID: 0000-0002-4942-8556;

eLibrary SPIN: 4895-5285;

e-mail: sardonios@yandex.ru

**Ардяматская Лилия Константиновна, канд. мед. наук;**

ORCID: 0009-0000-9299-4951;

e-mail: ardamatskaya@gmail.com

**Масякин Антон Валерьевич, д-р мед. наук, доцент;**

ORCID: 0000-0002-9614-7343;

eLibrary SPIN: 8427-5025;

e-mail: mnpcn@zdrav.mos.ru

## AUTHORS INFO

**\*Svetlana I. Sokolova;**

address: 37/1 Lyublinskaya st, Moscow, Russia, 109390;

ORCID: 0009-0005-7352-4686;

eLibrary SPIN: 1871-6615;

e-mail: sokolova.sveta5@mail.ru

**Valentin Yu. Skryabin, MD, Cand. Sci. (Medicine);**

ORCID: 0000-0002-4942-8556;

eLibrary SPIN: 4895-5285;

e-mail: sardonios@yandex.ru

**Liliya K. Ardamatskaya, MD, Cand. Sci. (Medicine);**

ORCID: 0009-0000-9299-4951;

e-mail: ardamatskaya@gmail.com

**Anton V. Masyakin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor;**

ORCID: 0000-0002-9614-7343;

eLibrary SPIN: 8427-5025;

e-mail: mnpcn@zdrav.mos.ru

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author