

АЛКОГОЛЬ И ИММУНИТЕТ

Н.Д. Газатова¹, К.А. Юрова¹, Д.В. Гаврилов², Л.С. Литвинова¹

¹ Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, Калининград, Россия

² Наркологический диспансер Калининградской области, Калининград, Россия

Alcohol and Immunity

N.D. Gazatova¹, K.A. Yurova¹, D.V. Gavrilov², L.S. Litvinova¹

¹ Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

² Narcological Dispensary of the Kaliningrad Region, Kaliningrad, Russia

e-mail: larisalitvinova@yandex.ru

В обзоре систематизированы данные, характеризующие влияние умеренного и чрезмерного потребления алкоголя на иммунную систему человека и животных. В частности, приведены результаты экспериментальных и клинических исследований о влиянии этанола на функции клеток врожденного и адаптивного иммунитета, в зависимости от дозы и продолжительности его воздействия, что отражается на реакциях организма в ответ на агенты инфекционной и неинфекционной природы. Детально обсуждаются вопросы индуцированной хроническим потреблением алкоголя лимфопении, что приводит к снижению числа наивных лимфоцитов в циркуляции. Рассмотрены дозозависимые и временные эффекты алкоголя в отношении функциональной активности и гомеостаза иммунных клеток центральной нервной системы, в частности, астроцитов и микроглии. В целом, в обзоре проанализирован комплекс сложных взаимодействий между этанолом, его метаболитами и функциональной активностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и иммунной систем.

Ключевые слова: алкоголь, врожденный и адаптивный иммунитет, иммунокомпетентные клетки.

Введение

Согласно данным научной периодики, употребление алкоголя оказывает влияние на все ткани и органы, в том числе на систему иммунитета (врожденный и адаптивный) у животных и людей [1]. В то же время систематическая оценка эффектов этанола на организм, исходя из количества его потребления и продолжительности, отсутствует. Используя валидизированный календарный метод ретроспективного определения ежедневного объема потребленного алкоголя (Timeline Followback — TLFb) в пересчете на 100% этанол [2] было определено, что потребление алкоголя за квартал «мало» пьющими мужчинами составляет 4,5–9,9 л, «умеренно» пьющими — 10,0–13,7 л и «много» пьющими — 13,8–19,5 л. Для женщин аналогичные квартальные показатели составили, соответственно, 2,5–4,3; 4,4–12,3 и 12,4–20,1 л [3]. Аналогичная система разработана Американским руководством по питанию, которое определяет умеренное потребление алкоголя как 1 условный напиток в день для женщин и до 2 условных напитков в день для мужчин: один напиток — условная доза, равная 10–12 г этанола = 1 рюмка водки или коньяка (25–30 мл) = 1 бокал вина (100–120 мл) = 1 кружка пива (220–260 мл) [1].

В нескольких исследованиях описана J-образная кривая воздействия алкоголя на здоровье человека. Мало и умеренно употребляющие алкоголь имеют более низкий риск смертности от всех причин, чем совсем не употребляющие; тогда как злоупотребляющие алкоголем подвержены наибольшему риску [4]. Интересными являются сведения, свидетельствующие, что умеренное употребление алкоголя связано с уменьшением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [5], а также обладает иммуномодулирующим эффектом; тогда как чрезмерный прием алкоголя приводит к увеличению риска развития цирроза печени, гипертонии, инсульта, диабета 2 типа, опухолевых заболеваний, дисрегуляции иммунных функций и др. [6].

The review systematizes data characterizing the impact of moderate and excessive alcohol consumption on the immune system of humans and animals. In particular, the results of experimental and clinical studies on the effect of ethanol on the function of cells of congenital and adaptive immunity are presented, depending on the dose and duration of its exposure, which affects the response of the organism to agents of an infectious and non-infectious nature. The issues of chronic lymphopenia induced by chronic alcohol consumption are discussed in detail, which leads to a decrease in the number of naive lymphocytes in circulation. The dose-dependent and temporary effects of alcohol on the functional activity and homeostasis of immune cells of the central nervous system (CNS), in particular, astrocytes and microglia, are considered. In general, the review analyzed a complex of complex interactions between ethanol, its metabolites and functional activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal system and the immune system.

Keywords: alcohol, innate and adaptive immunity, immune cells.

В работе S. Neupane (2016) рассматриваются потенциальные возможности эпигенетической регуляции иммунных реакций, опосредованных действием алкоголя [7] (табл. 1).

Цель обзора — систематизировать данные, характеризующие влияние умеренного и чрезмерного потребления алкоголя на компоненты врожденного и адаптивного иммунитета человека и животных.

Метаболизм этанола

Метаболизм этанола в желудке и печени осуществляется алкогольдегидрогеназой (АДГ) и цитохромом P450 2E1 (CYP2E1 — относится к классу ферментов, которые в значительной степени ответственны за распад чужеродных соединений у млекопитающих) [8, 9]. АДГ присутствует в цитозоле, тогда как CYP2E1, преимущественно локализован в митохондриях. Оба фермента превращают спирт в ацетальдегид, который далее метаболизируется в ацетат ацетальдегиддегидрогеназой (АЛДГ) в митохондриях. Ацетат затем высвобождается в кровь, где он окисляется до углекислого газа в сердечной и скелетных мышцах, а также в головном мозге [9]. Ацетальдегид является токсичным побочным продуктом, который способствует повреждению тканей и формированию алкогольной зависимости [10]. Связываясь с другими белками, ацетальдегид образует аддукты, играющие ключевую роль в развитии повреждения печени, такие как малондиальдегид и малондиальдегид-ацетальдегид [11]. Последний стимулирует антительные реакции, потенцирующие процессы воспаления в печени и фиброз [12]. Кроме того, окисление этанола CYP2E1 приводит к образованию активных форм кислорода (АФК, ROS, Reactive oxygen species). Повышенные уровни АФК опосредуют развитие окислительного стресса, который участвует в патогенезе многих заболеваний: опухолевых, атеросклероза,

диабета и т.д. [12, 13]. СYP2E1 и каталаза также могут метаболизировать алкоголь в головном мозге. Каталаза локализуется в пероксисомах и при участии перекиси водорода приводит к окислению спирта в воду и ацетальдегид. Процессы алкогольного обмена могут протекать и в поджелудочной железе при участии ацинарных и панкреатических звездчатых клеток, что способствует развитию алкогольного панкреатита [14].

Кроме того, следует учитывать высокую калорийность алкогольных напитков, которые часто становятся основным источником энергии у страдающих алкоголизмом, что нередко приводит к недоеданию. Среди этой когорты лиц часто наблюдается недостаток одного или нескольких основных витаминов, включая витамины А, С, D, E, фолата и тиамина [15, 16]. Общеизвестно, что эти микроэлементы играют важную роль в гомеостазе иммунной системы и реагировании на инфекцию.

Влияние алкоголя на врожденный иммунитет

Этанол, в зависимости от дозы и продолжительности приема, обладает способностью модулировать функции моноцитов, незрелых клеток врожденного иммунитета, циркулирующих в крови до тех пор, пока они не мигрируют в ткани [7] (см. рис. 1). Моноциты экспрессируют Toll-подобный рецептор (TLR-4), ответственный за распознавание эндотоксина (липополисахарида, ЛПС) на поверхности грамотрицательных бактерий. При связывании с бактериальным ЛПС, моноциты активируются, созревают в макрофаги и мигрируют в ткани, где они реагируют на патоген, секретируя различные факторы и (или) медиаторы, а также рекрутируя дополнительные иммунные клетки посредством продукции хемокинов и представления пептидов патогенов Т-клеткам для их активации [17, 18]. Эти события опосредованы активацией ядерного фактора карра В (NFκB), гетеродимеризацией его субъединиц p50-p65, с последующей транслокацией этого фактора в ядро, что приводит к продукции провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины — IL-1β, IL-6, IL-12 и фактор некроза опухоли TNFα [19].

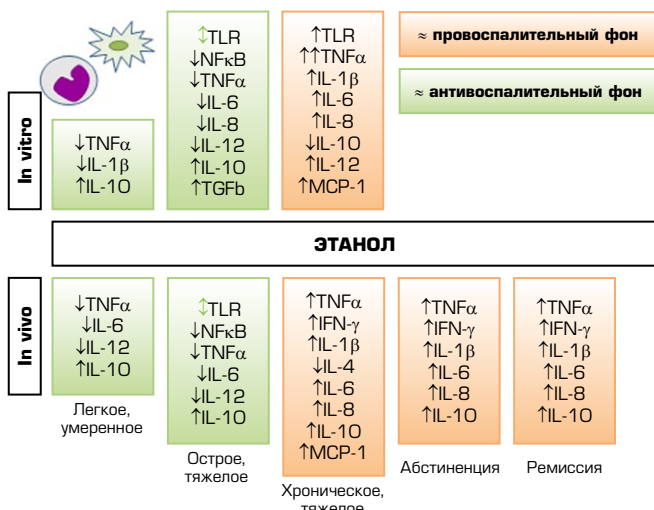


Рис. 1. Модуляция компонентов врожденного иммунного ответа в зависимости от дозы и продолжительности воздействия этанола (in vitro и in vivo), по [7] с изм.

Некоторые исследования продемонстрировали дозозависимое действие алкоголя на реакцию моноцитов и (или) макрофагов на ЛПС (рис. 2). Так, предварительная in vitro инкубация моноцитов (полученных от здоровых доноров) с этанолом (25 ммоль, что соответствует концентрации алкоголя в крови ~ 0,1 г/дл) в течение 24 ч.

ингибировала ЛПС-опосредованную ядерную транслокацию NFκB, и, как следствие, продукция провоспалительных цитокинов снижалась [20]. Другими авторами были получены аналогичные результаты. Так, при воздействии этанола (25 mM) на линию макрофагов RAW264,7 и культуры моноцитов крови человека в течение 24 ч. с последующей стимуляцией ЛПС, отмечалось снижение продукции TNF-α за счет увеличения экспрессии IL-1R-ассоциированной киназы моноцитов (IRAK-M), негативного регулятора ЛПС-сигналинга [20]. Культивирование моноцитарной клеточной линии Mono-Mac-6 в присутствии этанола (25–75 mM) в течение 24 ч. также дозозависимым образом ингибировало ЛПС- и фторбол-12-миристат-13-ацетат (ФМА)-опосредованную продукцию TNF-α [21]. Ингибирующее действие этанола на активность NFκB, в частности, связано с повышенной протеолитической деградацией IκBα киназы (IKK) и последующим уменьшением фосфорилирования p65 субъединицы NFκB [22]. Показано, что воздействие этанола (25 mM) на макрофаги RAW 264,7 и моноциты периферической крови человека в течение 60 мин. приводило к активации фактора транскрипции теплового шока-1 (HSF-1), который, в свою очередь, индуцирует экспрессию белка теплового шока Hsp70 [23] (см. рис. 2). Установлено, что Hsp70, связывая p50 субъединицу, уменьшает ядерную транслокацию NFκB; тогда как HSF-1, контактируя с промоторной областью TNFα, супрессирует передачу сигналов TLR-4 [23, 24]. Другими авторами было выявлено, что воздействие этанола (25 mM) in vitro на моноциты периферической крови человека (в течение 6 ч.) также ингибировало TLR-индуцированный синтез TNF-α и увеличивало продукцию противовоспалительного цитокина — IL-10 [25].

В серии экспериментальных работ in vivo было показано, что через 2 ч. после однократного введения через желудочный зонд самкам мышей этанола в количестве 6 г/кг массы тела (используемая доза дает пик концентрации содержания этанола в крови ≈ 0,4 %, что у человека приводит к полной потере сознания) регистрируется снижение концентрации провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-12 в периферической крови в ответ на TLR2/TLR6 (зимозан), TLR4 (LPS), TLR5 (бактериальный флагеллин), TLR7 (R-848) и TLR9 (ДНК CpG) — лиганды, вводимые внутрибрюшинно или внутривенно одновременно с этанолом [26]. В ответ на стимуляцию TLR2/TLR6 (зимозан) регистрировалось увеличение уровня IL-10 в крови [26]. В этом же эксперименте in vitro также было обнаружено снижение продукции перитонеальными макрофагами IL-6 и IL-12, выделенными через 2 ч. после инъекции ЛПС [27]. Наконец, этанол, вводимый мышам в концентрации 6 г/кг через пероральный зонд, способствовал значительному увеличению уровней белков острой фазы в сыворотке крови — амилоида А и Р, которые обнаруживаются на ранней стадии воспалительного ответа и рекрутируют иммунные клетки в участок воспаления. При введении дозы алкоголя в 2 раза меньше этого эффекта не наблюдалось, что указывает на дозозависимые эффекты этанола в модуляции острой фазы воспалительной реакции, реализуемой через TLR4 сигналинг [28]. Относительно недавно было установлено, что в течение первых 20 мин. после эпизодического употребления алкоголя (≈ 130 мг/дл) добровольцами (мужчинами и женщинами) общее количество моноцитов периферической крови и ЛПС-индуцированная секреция ими TNFα, возрастали (рис. 2). Однако, как и в исследованиях in vitro, описанных ранее, через 2 и 5 ч. после употребления этанола, количество циркулирующих моноцитов уменьшалось, а уровень

противовоспалительного цитокина IL-10 увеличивался [29]. В отличие от ингибирующих эффектов кратковременного воздействия этанола (25 мМ; до 24 ч.), длительная его инкубация (в течение 7 дней) с моноцитами периферической крови человека увеличивала ЛПС-индуцированную продукцию TNF α , не оказывая влияние на IL-10 [25]. Работы с использованием линии клеток макрофагов RAW 264.7 и моноцитов периферической крови, выделенных у здоровых доноров, показали, что переход к провоспалительному ответу происходит посредством уменьшения экспрессии IRAK-M и, напротив, увеличения IRAK-1 и IKK, что приводит к повышению фосфорилирования p65 субъединицы NF κ B, стимуляции транслокации NF κ B в ядро и большей продукции TNF- α в ответ на индукцию ЛПС [20]. Другие авторы продемонстрировали противоположные результаты: продолжительное культивирование линии клеток Mono-Mac-6 с этанолом (25–75 мМ) в течение 7 дней, способствовало дозозависимому подавлению ЛПС-или ФМА-индуцированной продукции TNF α [21].

На полученных от самцов мышей первичных альвеолярных макрофагах, культивированных в питательной среде с добавлением этанола (25–100 мМ) в течение 24 ч., было показано дозозависимое снижение эффероцитоза — процесса поглощения мёртвых нейтрофилов макрофагами [30], который имеет решающее значение для разрешения воспалительного процесса после инфицирования [31]. Авторами было установлено, что опосредованное этанолом снижение эффероцитоза макрофагами регулируется посредством индукции активности Rho-киназы [31]. Кроме того мыши, получавшие 20% этанол в течение 8 недель, также демонстрировали снижение ЛПС-активированного эффероцитоза [31]. В отличие от эффектов воздействия высоких доз этанола, моноциты, выделенные после 30-дневного умеренного потребления пива (330 мл для женщин и 660 мл для мужчин ежедневно), обладали повышенной фагоцитарной, окислительной и внутриклеточной бактерицидной активностью при инкубации с *E. coli*, по сравнению с исходным уровнем [32].

В подтверждение вышесказанному, при содержании самцов мышей на стандартной жидкой диете по Либеру-Де Карли (широко распространенной экспериментальной модели для грызунов, включающей хроническое употребление алкоголя) [33] с использованием 6,3% этанола в течение 4 недель, происходила активация NF κ B, сопровождавшаяся увеличением уровней IL-6 и TNF- α в циркуляторном русле в ответ на стимуляцию TLR4-лигандом [34]. Экспериментальные работы, проведенные на самцах крыс, содержащихся на жидкой диете с 35% калорий, поступающих из этанола, также показали увеличение периода полураспада мРНК TNF- α в моноцитах/макрофагах печени [35]. Кроме того, ЛПС-индуцированная продукция TNF- α моноцитами периферической крови, полученных от 16 госпитализированных пациентов мужского пола с алкогольным гепатитом (с не обнаруживаемыми уровнями алкоголя в крови во время исследования), была значительно увеличена по сравнению с аналогичными значениями здоровых добровольцев [36].

Дендритные клетки (ДК), наряду с другими элементами врожденного иммунитета, играют критическую роль в активации Т-клеток и иницировании адаптивных иммунных реакций. ДК поглощают антигены в периферических тканях, созревают, а затем перемещаются в лимфатические узлы, где происходит презентация антигенов Т-клеткам [19, 37]. Аналогично моноцитам, долгосрочная *in vitro* обработка полученных от здоровых доноров (женщин и мужчин) миелоидных ДК (мДК) этанолом (25 мМ)

в течение 7 дней, приводила к снижению продукции этими клетками IL-12 и уменьшению экспрессии поверхностных ко-стимулирующих молекул — CD80 и CD86, тогда как секреция IL-10, напротив, возрастала [38] (см. рис. 2). Аналогичным образом, потребление 10% этанола в качестве единственного источника жидкости в течение 2 дней у мышей, способствовало уменьшению генерации ДК костного мозга (кМДК), снижению экспрессии CD80 и CD86 и продукции IL-12, и как следствие, регистрировалась дизрегуляция пролиферации Т-клеток [39]. Кроме того, мДК, полученные от здоровых добровольцев мужского и женского пола, вскоре после употребления ими 2 мл 40% этанола/кг массы тела (концентрация этанола в крови $0,095 \pm 0,02$ г/дл), демонстрировали снижение способности индуцировать пролиферацию Т-клеток в ответ на аллогенный антиген, супер-антигенный стафилококковый энтеротоксин В или столбнячный токсин, что свидетельствует о нарушении представлении антигена [40]. В эксперименте с приматами был зафиксирован ингибирующий эффект этанола на ФМА-индуцированную продукцию фактора роста гепатоцитов (HGF), колониестимулирующего фактора роста гранулоцитов (G-CSF) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) мононуклеарными клетками крови, полученными у макаков мужского и женского пола после 12 мес. хронического воздействия алкоголя [41, 42]. Авторами было установлено, что снижение продукции факторов роста (в модели регулярного самоупотребления приматами этанола) опосредовано увеличением экспрессии микроРНК miR-181 и miR-221, что приводит к уменьшению экспрессии факторов транскрипции — сигнального белка и активатора транскрипции из семейства белков STAT (STAT3) и арилуглеводородного рецептора ядерного транслокатора (ARNT) [42].

Таким образом, исследования *in vitro* и *in vivo* демонстрируют, что этанол модулирует функцию клеток врожденного иммунитета в зависимости от дозы и продолжительности его воздействия. Так, потребление *in vivo* умеренных количеств алкоголя увеличивает фагоцитоз и уменьшает синтез провоспалительных факторов, тогда как хроническое злоупотребление большими дозами алкоголя ингибирует фагоцитоз и продукцию факторов роста.

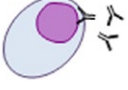
КЛЕТКИ	Умеренное употребление алкоголя	Злоупотребление алкоголем	
	Хроническое	Острое	Хроническое
Моноциты 	↑ Фагоцитарная активность IL-6, TNF α	↓ Число клеток в циркуляции IL-6, IL-12, TNF α Эффероцитоз: ↑ IL-10	↑↑↑ TNF α
Дендритные клетки 			↓ IL-12 ↓ CD80/CD86 ↑ IL-10
Т-лимфоциты 	↑ Число клеток в циркуляции IL-2, IL-4, IL-10, IFN- γ Ответ на вакцинацию ↓ Отношение IFN- γ /IL-10	↑ Апоптоз	↓ Число клеток в циркуляции Наивные клетки Антиген-специфический ответ Т-клетки памяти Активация
В-лимфоциты 	↑ Число клеток в циркуляции ↓ IgA, IgM, IgG	↑ Апоптоз IgA	↓ Число клеток в циркуляции ↑↑↑ IgA, IgM

Рис. 2. Влияние алкоголя на клетки иммунной системы, по [1] с изм.

Влияние алкоголя на адаптивный иммунитет

Употребление алкоголя также влияет на клеточно-опосредованный и гуморальный иммунитет. В самых ранних работах было выявлено, что злоупотребление алкоголем связано с сокращением числа CD4 и CD8 субпопуляций лимфоцитов [43] (табл.). В перекрестном исследовании также было обнаружено, что злоупотребляющие (900–2980 г этанола в мес.) алкоголем мужчины имеют более низкие значения В-клеток в периферической крови, чем умеренно (300–1100 г этанола в месяц) или малопьющие (<100 г этанола в месяц) [44]. Кроме того, анализ, проведенный на основании обследования 153 хронических алкоголиков (мужчин и женщин) без заболеваний печени, выявил снижение у них значений индекса иммунорегуляции (CD4/CD8) Т-клеток в периферической крови [45] (см. табл.). Потребление

в качестве единственного источника жидкости 6 % этанола в течение 8 нед. у молодых аутбридинговых мышей приводило к уменьшению числа CD3⁺ Т-клеток на 75 % по сравнению с его исходным уровнем [46]. Аналогично, у самцов крыс, которым вводили жидкую диету, содержащую 8,7 % этанол на протяжении 4 нед., наблюдали прогрессирующую потерю как CD4, так и CD8 Т-клеток [47]. Повышенный апоптоз Т- и В-лимфоцитов, выделенных из тимуса, селезенки и лимфатических узлов у самцов мышей, наблюдался в результате 16-часовой их инкубации с 0,4–2 % этанола [48]. В отличие от этих результатов, умеренное потребление пива (330 мл для женщин и 660 мл для мужчин ежедневно) в течение 30 дней приводило к значительному увеличению количества лейкоцитов, зрелых CD3 Т-лимфоцитов, нейтрофилов и базофилов у женщин и базофилов у мужчин [32].

Таблица. Влияние этанола на разные субпопуляции Т-клеток; потенциальные эпигенетические мишени, по [43] с изм.

Подтипы Т-клеток	Основные функции	Дефекты, вызванные хроническим действием этанола	Потенциальные эпигенетические мишени
CD8⁺ цитолитические /цитотоксические Т-клетки	Прямое цитотоксическое действие	↓ производство CD8 ⁺ Т-клеток в селезенке и тимусе ↑ растворимый рецептор CD8 → блокирует активацию АПК	
CD4⁺ Т-хелперы 1 (Th1)	↑ IFN γ → активация макрофагов и цитолитических Т-клеток	↓ производство CD4 ⁺ в селезенке и тимусе ↓ продукция IL-12 ДК → ↓ дифференцировка в направлении Th1	↓ ДНК-метилирование → ↑ транскрипция гена, кодирующего IFN γ (<i>Ifng</i>)
CD4⁺ Т-хелперы 2 (Th2)	↑ IL-4, IL-5, IL-13 → активация эозинофилов ↑ продукция антител плазматическими клетками	↓ производство CD4 ⁺ в селезенке и тимусе ↓ Th1 и ↓ Th17 → преобладание Th2	↑ Метилирование ДНК → ↓ транскрипция гена, кодирующего IL-4 (<i>Il4</i>) ↑ ацетилирование гистонов → ↓ транскрипция <i>Il4</i>
CD4⁺ Т-хелперы 17 (Th17)	↑ IL-17, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-23, IL-26 → ↑ Антимикробные пептиды Участие в поддержании иммунитета слизистых оболочек	↓ продукция IL-23 макрофагами → ↓ дифференцировка в направлении Th17	

Кроме того, было показано влияние злоупотребления алкоголем на конверсию фенотипа наивных Т-лимфоцитов (см. рис. 2). Так, у взрослых мужчин, употреблявших около 400 г этанола в день в течение примерно 25,6±11,5 лет, отмечался сниженный процент наивных (CD45RA) клеток в CD4/CD8 популяциях Т-лимфоцитов, тогда как число примированных (CD45RO) Т-клеток, возрастало [49, 50]. Аналогично, в эксперименте на мышах (самцах и самках) хроническое потребление 20 % этанола в питьевой воде в течение 6 мес. уменьшало число пула наивных Т-клеток и увеличивало процент Т-клеток памяти в результате повышенной гомеостатической пролиферации последних [51]. Следует отметить, что повышение содержания Т-клеток памяти связано с развитием хронических воспалительных заболеваний и возрастных патологий, таких как остеопороз, саркопения, болезнь Альцгеймера, аутоиммунные и онкологические заболевания, сердечно-сосудистая патология и др. [52–54], а уменьшение пула наивных Т-клеток ассоциировано с нарушением и (или) снижением формирования эффективных иммунных реакций на инфекцию и вакцинацию [55].

У взрослых мужчин, употреблявших этанол в среднем 230–400 г/сут. в течение 26±4,3 лет, было

зафиксировано значительное увеличение количества активированных CD8 Т-клеток, экспрессирующих HLA-DR и CD57, которое сохранялось до 10 дней абстиненции [50, 56]. Мыши, которые получали 20 % этанол в воде в течение 6 мес., также имели высокий процент активированных (CD43, Ly6C-позитивных) Т-клеток в крови, демонстрируя быстрый IFN- γ -опосредованный ответ и повышенную чувствительность к низким уровням стимуляции Т-клеточного рецептора (TCR) [51].

У пациентов (взрослые мужчины) с тяжелой степенью алкоголизма (900–2490 г этанола в мес., 90/249 условных доз в мес.) было зарегистрировано увеличение концентрации IgA и IgM в крови по сравнению с мало пьющими (90 г этанола в мес., <9 условных доз) или умеренно пьющими (300–900 г этанола в мес., 30/90 условных доз) [44]. Аналогичным образом, исследование, проведенное среди 460 мужчин и 221 женщины с разной степенью алкоголизма, обнаружило дозозависимое увеличение уровней IgA в сыворотке крови [57] (см. рис. 2). Кроме того, спонтанный синтез IgA мононуклеарными клетками крови, полученными от пациентов, страдающих алкоголизмом и имеющих сопутствующие заболевания печени, был выше, чем в контрольной группе [58].

В то же время у самок крыс Wistar, при внутрибрюшинном введении этанола (4 г/кг) в течение 30 мин., было зафиксировано увеличение концентрации IgA в слизистой оболочке кишечника [59]. Наконец, обработка гибридной мышинной клеточной линии этанолом (25, 50, 100 и 200 мМ) в течение 48 ч. приводила к линейному увеличению продукции IgM [60]. Предполагают, что повышенная секреция иммуноглобулинов у категории алкоголизирующих лиц может быть обусловлена воздействием ацетальдегида на белки печени и перекисным окислением липидов клеточных мембран малондальдегидом, что приводит к потенциальному инициированию аутоиммунных реакций [61]. Интересным является тот факт, что уровни IgG, IgM и IgA в крови лиц умеренно употребляющих алкоголь (независимо от гендерной принадлежности), были снижены в сравнении со злоупотребляющими [32] (см. рис. 2). Аналогичным образом, у категории умеренно употребляющих алкоголь, наблюдались более низкие уровни IgG по сравнению с группой людей, полностью воздерживающихся от спиртных напитков [57].

Резюмируя вышесказанное, нужно отметить, что индуцированная хроническим потреблением алкоголя Т-клеточная лимфопения увеличивает количество активированных Т-клеток и их гомеостатическую пролиферацию, что приводит к росту числа Т-клеток памяти относительно наивных лимфоцитов. Умеренное потребление алкоголя обладает противоположным действием. Алкоголь также способен модулировать продукцию иммуноглобулинов.

Алкоголь, инфекция и вакцинация

Хроническое злоупотребление алкоголем приводит к повышенной восприимчивости и заболеваемости бактериальными и вирусными инфекциями, в частности, бактериальной пневмонией [62–64], туберкулезом [65], гепатитами [66]. Также показано, что употребление алкоголя стимулирует прогрессирование хронических вирусных инфекций, таких как СПИД (ВИЧ) [67] и гепатит С [68]. Кроме того, величина реакции антительного ответа после вакцинации гепатита В у алкоголиков значительно ниже параметров контрольной группы [69].

Повышенная заболеваемость и смертность, а также высокие титры легочных вирусов, наряду со снижением CD8 Т-клеточного ответа были зарегистрированы у самцов мышей, инфицированных гриппом, которые потребляли 20% этанол с питьевой водой в течение 4–8 нед. [70]. Более высокая патогенная нагрузка и снижение CD8 Т-клеточного ответа на бактерию *Listeria monocytogenes* наблюдались также у самцов мышей, которым парентерально вводили 15% этанол в течение 5 дней [71]. Аналогичные результаты были обнаружены при заражении SIV-инфекцией (вирусы иммунодефицита африканских обезьян) самцов приматов [72]. Кроме того, у самцов лабораторных крыс на фоне внутрибрюшинного введения 20% этанола (5,5 г/кг) за 30 мин. до инфицирования (пневмококк), были выявлены значительно более низкие плазменные уровни факторов, ответственных за привлечение иммунокомпетентных клеток в ткани легкого во время инфекции на ранней стадии, в частности, макрофагального воспалительного белка MIP-2 и цитокин-индуцибельного хемоаттрактанта нейтрофилов-1 (CINC-1) [73].

Исследование, включавшее 391 участника (мужчин и женщин), намеренно подвергавшихся контакту с пятью различными дыхательными вирусами, показало, что низкая частота заболеваемости простудными инфекциями связана с умеренным потреблением алкоголя (1–2 дозы/день) [74]. Результаты второго исследования,

включающего в протокол когорту из 4272 мужчин и женщин, позволило выявить, что умеренное употребление алкоголя имеет обратную зависимость с риском возникновения простудных заболеваний [75]. Третье ретроспективное исследование, участниками которого стали 899 мужчин обнаружило, что у трезвенников значительно больше вероятность перенести 2 или более эпизодов простуды, по сравнению с лицами, которые потребляли 11,5–35,8 г этанола в день [76]. Интересным является тот факт, что умеренное потребление алкоголя ассоциировано с увеличением цитокинпродуцирующей активности Т-клеток в отношении факторов: IL-2, IL-4, IL-10 и IFN- γ , и значительным снижением индекса IFN- γ /IL-10 [32].

У самцов крыс, которым ежедневно вводили этанол (0,5 г/кг в жидкой диете в течение 5 дней или 0,43 г/кг в течение 28 дней) были выявлены более эффективный Т-клеточный иммунный ответ на *Mycobacterium bovis* и быстрая элиминация бактериальных патогенов по сравнению с контролем. Напротив, более высокие острые (6 г/кг/день в течение 5 дней) или хронические (12 г/кг/день в течение 28 дней) дозы этанола обладали иммунодепрессивным эффектом [77]. В более поздних экспериментах, проведенных на макаках резус, было выявлено, что умеренное ежедневное потребление алкоголя в течение года (среднее значение концентрации этанола в крови $\approx$ 40 мг/дл) индуцировало увеличение числа CD4 и CD8 Т-клеток, а также IgG-опосредованный ответ после вакцинации модифицированной осповакциной Анкара (MVA), тогда как хроническая алкогольная интоксикация в этой модели (средняя концентрация этанола в крови $\approx$ 80 мг/дл) подавляла формирование этого ответа [78].

Анализ приведенных данных говорит о том, что употребление алкоголя оказывает дозозависимое воздействие на реакцию организма в ответ на агенты инфекционной природы. Результаты оценки влияния умеренного потребления алкоголя на иммунную систему демонстрируют более эффективную реакцию на инфекцию и вакцинацию; в экспериментальных моделях хронического злоупотребления алкоголем подтверждена повышенная восприимчивость к инфекциям.

Алкоголь и гуморальные факторы

Несколько больших исследований, включавших более 2000 участников эксперимента, показали J-образную зависимость между потреблением этанола и уровнями С-реактивного белка в плазме крови, маркера острой фазы воспаления [79–81]. Сообщалось также о выявленных J-образных зависимостях между содержанием IL-6, белков острой фазы — альбумина и трансферрина и потреблением алкоголя [79, 81]. Интересно отметить наличие сильной обратной линейной связи между увеличением потребления алкоголя у мужчин и женщин и ростом содержания в плазме крови растворимых рецепторов 1 и 2 типа к TNF α (sTNF-R1 и sTNF-R2) [81]. Последние опосредуют активность TNF α и имеют взаимосвязь с повышенным риском неблагоприятного исхода сердечно-сосудистых заболеваний [80].

Мультиплексный анализ плазмы крови (в формате проточной флюориметрии), полученной у 24 здоровых мужчин после умеренного употребления алкоголя, также продемонстрировал значительное снижение концентрации белков острой фазы воспаления — ферритина и α 1-антитрипсина, антагонистов рецепторов провоспалительных цитокинов IL-1 и IL-18 и повышение уровня противовоспалительного белка адипонектина [82].

В модельном эксперименте у обезьян, употреблявших этанол в течение 32 мес. (со средним дневным потреблением 4,0 г/кг/день, что соответствует концентрации

этанола в крови 400 мг/дл), было обнаружено снижение уровня циркулирующих факторов, ответственных за рекрутирование иммунных клеток в очаг инфекции, таких как хемокины CCL3/4 и металлопротеазы MMP-9 [83]. В то же время снижение концентрации IL-2 и CCL5 в периферической крови позволяет сделать выводы о возможных механизмах супрессии процессов рекрутинга и пролиферации Т-клеток на фоне приема алкоголя, компенсированных повышением продукции IL-7 и IL-15. Авторы также отметили алкоголь-индуцированное снижение продукции IgE, опосредованное супрессией синтеза его регуляторов — IL-13 и CD40-лиганда [83].

Наблюдения за обезьянами, получавшими умеренные (2 г/кг/день) дозы алкоголя также показали, что у этих животных регистрировались повышенные уровни IL-2, IL-15, IL-12, TNF- α , RANTES и Т-клеточного хемоаттрактанта CXCL9, по сравнению с группой, получавшей более высокие дозы этанола, и группой, не получавшей его [75]. Результаты исследования, по мнению авторов, вполне обосновывают реализацию более эффективного ответа животных из первой группы на модифицированную осповакцину Анкара по сравнению с двумя другими группами, поскольку эти факторы имеют решающее значение для пролиферации лимфоцитов, активации Т-клеток и эффектор-ной функции иммунных клеток [75].

Таким образом, на основании имеющихся данных можно утверждать, что употребление алкоголя оказывает дозозависимое влияние на уровни некоторых цитокинов, хемокинов, факторов роста и гормонов в периферической крови.

Влияние этанола на резидентные иммунные клетки ЦНС

Астроциты являются основными глиальными клетками, которые регулируют функцию нейронов и гомеостаз ЦНС [84]. Исследования *in vitro* показали, что ацетальдегид дозозависимым образом индуцирует продукцию цитокинов астроцитами [85]. В частности, воздействие низких (1 мМ) и высоких (5 мМ) концентраций ацетальдегида в течение 24 ч. стимулировало секрецию IL-6 астроцитами, тогда как более длительная экспозиция (7 дней, 5 мМ) ингибировала продукцию изучаемого фактора [85]. Напротив, как кратковременные (24 ч.), так и длительные (7 дней) воздействия низких и высоких концентраций ацетальдегида снижали секрецию TNF- α первичными культурами астроцитов у крыс [85].

Влияние, оказываемое алкоголем на микроглию, изучено в меньшей степени. Через рецепторы распознавания паттернов, микроглия продуцирует цитокины и модулирует нейровоспалительные реакции при повреждении головного мозга и нейродегенеративных заболеваниях [86]. Активированная микроглия реагирует на повреждение нейронов путем их удаления через фагоцитоз. Установлено, что хроническая активация микроглии способствует развитию ряда нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Паркинсона, Альцгеймера, прионные болезни, рассеянный склероз и ВИЧ-деменцию [87]. У крыс линии Sprague Dawley, подвергавшихся воздействию 25% (мас./об.) этанола через внутрижелудочный желудочный зонд (каждые 8 ч. в течение 4 дней), наблюдались повышенная активация и пролиферация микроглии в гиппокампе. Изменения сохранялись в течение 30 дней после употребления алкоголя, что наводит на мысль о долгосрочных последствиях этанола на функции микроглии [88]. Установлено, что активация микроглии, вызванная этанолом, реализуется посредством передачи сигналов через TLR4 [89].

Подводя итог вышесказанному, следует отметить, что влияние алкоголя (*in vitro* и *in vivo*) на функцию иммунных клеток центральной нервной системы (ЦНС), в частности, астроцитов и микроглии, также зависит от дозы и продолжительности его воздействия.

Взаимосвязь между алкоголем, стрессом и иммунитетом

Механизмы дозозависимого воздействия этанола на иммунную систему могут быть реализованы через регуляцию активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС). Известно, что реакция на различные стрессовые факторы опосредуется несколькими нейронными путями/цепями, которые сходятся на паравентрикулярном ядре (ПВЯ) гипоталамуса [90, 91]. ПВЯ регулирует продукцию гормонов гипофиза, включая адренокортикотропный гормон (АКТГ). Последний связывается с рецепторами меланокортина 2 типа в коре надпочечников, индуцируя стероидогенез в отдельных ее слоях [92]. Приматы имеют трехслойную кору надпочечников, где основным глюкокортикоидом, выделяемым в пучковой (*fasciculata*) зоне в ответ на стресс, является кортизол [93, 94]. У грызунов основной фактор регуляции стрессовых реакций — кортикостерон [95].

Существующая модель взаимодействий ГГНС с иммунной системой включает в себя глюкокортикоид-опосредованное потенцирование компонентов врожденного иммунитета и подавление адаптивной иммунной системы [96]. Все иммунные клетки экспрессируют глюкокортикоидный рецептор (ГР) в определенном состоянии активации, что позволяет глюкокортикоидам (ГК) оказывать избирательное, дозозависимое действие на различные процессы иммунного гомеостаза, такие как пролиферация Т-клеток памяти [97], численность макрофагов [98], экспрессия TLR [99] и др. [100].

Влияние ГК опосредовано активацией ГР с последующим изменением экспрессии ряда генов. В частности, комплекс «ГК-ГР» связывается с определенными последовательностями ДНК, называемыми глюкокортикоид-реагирующими элементами (ГРЭ) с участием факторов транскрипции NF- κ B, AP1, STAT3 и STAT5, что способствует снижению провоспалительного ответа за счет угнетения активации провоспалительных транскрипционных факторов и сигнальных путей или усилению экспрессии/продукции противовоспалительных белков [101]. В частности, глюкокортикоиды стимулируют TLR-сигнализацию, воздействуя на нижестоящие протеинкиназы; супрессоры сигналов цитокинов (SOCS); индуцибельную лейциновую молнию и др. [101]. В дополнение к вышесказанному, комплекс ГК-ГР регулирует активность NLRP3, NOD-подобного рецептора (NLR), стимулирующего продукцию IL-1 β [102]. *In vitro*, мононуклеарные клетки, полученные от доноров, находящихся в различных стрессовых ситуациях, характеризующихся высокими уровнями кортизола, демонстрировали высокий уровень продукции TNF- α и IL-6 и более низкий — IL-1 β . Кроме того, у этой категории лиц отмечалось более медленное заживление ран, увеличение содержания С-реактивного белка в периферической крови, снижение числа Т-лимфоцитов и увеличение пула стареющих CD57⁺ Т-клеток памяти [103–106].

Употребление алкоголя является стрессорным фактором для организма, вызывающим формирование адаптационного синдрома. В случае хронического его употребления развивается дистресс-синдром или болезнь адаптации — алкоголизм. Однако механизмы, лежащие в основе этого сложного процесса, остаются неизвестными. Высокие дозы алкоголя могут активировать ГГНС и высвободить глюкокортикоиды дозозависимым

образом [107]. Эпизодическое принятие алкоголя повышает уровень кортизола в крови, хотя при переходе от социального употребления алкоголя к алкогольной зависимости, реакция ГГНС ослабляется, снижая действие кортизола [108]. Аналогичным образом, высокие периодические дозы этанола у крыс стимулировали выделение кортикостерона и АКТГ, тогда как хроническое потребление алкоголя, достаточное для возникновения зависимости, уменьшало нейроэндокринные реакции [109]. Влияние алкоголя на активацию/функцию ГГНС зависит от продолжительности стрессового стимула (хронический или острый), и от того, какое действие оказывает алкоголь на нервную систему вне стрессовых условий — стимулирующее или седативное. У здоровых мужчин, проходивших социальный стресс-тест Трира, внутривенное введение этанола ингибировало выработку кортизола слюны [110]. Аналогичным образом, приём алкоголя у здоровых мужчин блокировал активацию ГГНС (на уровне гипоталамуса или выше) налоксоном, а также затормаживал реакцию кортикотропина и кортизола на кортикотропин-рилизинг фактор [1, 111].

Исследования также показывают нарушение секреции ферментов, необходимых для синтеза стероидных гормонов из их предшественников, как при периодическом приёме алкоголя [112], так и при хроническом [113]. Одним из механизмов, с помощью которого алкоголь модулирует активность ГГНС, является его воздействие на парвоцеллюлярные нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса, которые продуцируют кортикотропин-рилизинг гормон (кортиколиберин) и аргинин-вазопрессин — пептиды, необходимые для ответа на стресс и высвобождения АКТГ из передней доли гипофиза [114]. Иммунная система, в свою очередь, оказывает влияние на активность ГГНС. Так, IL-1 индуцирует активацию ГГНС и высвобождение глюкокортикоидов, которое подавляет функции иммунной системы [111]. Установлено, что норэпинефрин-индуцированная секреция кортиколиберина культурами клеток паравентрикулярного ядра

гипоталамуса, полученных от грызунов, регулируется посредством IL-1 [115]. В то же время введение этанола (4 г/кг) самцам крыс увеличивает экспрессию IL-6 и уменьшает продукцию TNF- α в паравентрикулярном ядре [116]. Цитокины также могут влиять на важные поведенческие функции, включая обучение и память [117], возможно, из-за их роли в нейропластичности [118].

Заключение

Подводя итог вышесказанному, следует отметить, что молекулярные механизмы дозозависимого воздействия алкоголя на иммунную систему и регуляцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы остаются недостаточно изученными из-за отсутствия систематического анализа, оценивающего влияние концентрационных характеристик и разных временных периодов употребления этанола. Существенные различия в установившихся эффектах этанола на иммунную систему могут быть обусловлены разными факторами. В частности, в условиях *in vivo* создаётся сложный психогенный компонент, в котором взаимодействуют стрессовые гормоны и молекулы иммунной сигнализации. Кроме того, ученые сталкиваются с рядом ограничений при проведении исследований на человеческой популяции и животных моделях (грызуны, обезьяны и т.п.), в том числе этическими проблемами у людей, и стрессом у экспериментальных животных при изучении эффектов больших доз алкоголя. Важно также учитывать, что воздействие этанола на иммунную систему *in vivo* может включать в себя влияние его первичного метаболита, ацетальдегида.

Таким образом, существует необходимость в углубленном анализе, в комплексе оценивающим дозозависимые эффекты хронического употребления этанола на иммунитет, для выяснения сложных взаимодействий между этанолом, его метаболитами и функциональной активностью ГГНС, а также дефицитом питательных веществ и иммунной системой.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Barr T., Helms C., Grant K. et al. Opposing effects of alcohol on the immune system. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2016; 65: 242–51.
2. Hoepfner B.B., Stout R.L., Jackson K.M. et al. How good is fine-grained Timeline Follow-back data? Comparing 30-day TLFB and repeated 7-day TLFB alcohol consumption reports on the person and daily level. *Addict. Behav.* 2010; 35(12): 1138–43.
3. Корольков А.И. Преморбид и клиника алкоголизма в зависимости от количества потребляемого больными алкоголя. Автореферат дисс. на соискание уч. степ. канд. мед. наук. Москва: Национальный научный центр наркологии; 2012.
4. O'Keefe J.H., Bybee K.A., Lavie C.J. Alcohol and cardiovascular health: the razor-sharp double-edged sword. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50(11): 1009–14.
5. Holmes M.V., Dale C.E., Zuccolo L. et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ* 2014; 349: g4164.
6. Jimenez V.A., Grant K.A. Studies using macaque monkeys to address excessive alcohol drinking and stress interactions. *Neuropharmacology* 2017; 122: 127–35.
7. Neupane S.P. Neuroimmune Interface in the Comorbidity between Alcohol Use Disorder and Major Depression. *Front. Immunol.* 2016; 7: 655.
8. Zakhari S. Overview: how is alcohol metabolized by the body? *Alcohol Res. Health* 2006; 29(4): 245–54.
9. Chan L.N., Anderson G.D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with ethanol (alcohol). *Clin. Pharmacokinet.* 2014; 53(12): 1115–36.
10. Lind P.A., Macgregor S., Heath A.C. et al. Association between in vivo alcohol metabolism and genetic variation in pathways that metabolize the carbon skeleton of ethanol and NADH reoxidation in the alcohol challenge twin study. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2012; 36(12): 2074–85.
11. Ströhle A., Wolters M., Hahn A. Alcohol intake—a two-edged sword. Part 1: metabolism and pathogenic effects of alcohol. *Med. Monatsschr. Pharm.* 2012; 35(8): 281–92.
12. Tuma D.J., Casey C.A. Dangerous byproducts of alcohol breakdown—focus on adducts. *Alcohol Res. Health* 2003; 27(4): 285–90.
13. Sapkota M., DeVasure J.M., Kharbanda K.K. et al. Malondialdehyde-acetaldehyde (MAA) adducted surfactant protein induced lung inflammation is mediated through scavenger receptor A (SR-A1). *Respir. Res.* 2017; 18(1): 36.
14. Ren Z., Wang X., Xu M. et al. Binge ethanol exposure causes endoplasmic reticulum stress, oxidative stress and tissue injury in the pancreas. *Oncotarget* 2016; 7(34): 54303–16.
15. Freeman W.M., Vanguilder H.D., Guidone E. et al. Plasma proteomic alterations in non-human primates and humans after chronic alcohol self-administration. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2011; 14(7): 899–911.
16. Carter R.C., Senekal M., Dodge N.C. et al. Maternal Alcohol Use and Nutrition During Pregnancy: Diet and Anthropometry. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2017; 41(12): 2114–27.
17. Vidya M.K., Kumar V.G., Sejian V. et al. Toll-like receptors: Significance, ligands, signaling pathways, and functions in mammals. *Int. Rev. Immunol.* 2017; 13: 1–17.
18. Бурганова Г.Р., Деев Р.В., Киясов А.П. Роль макрофагов в патоморфогенезе алкогольной болезни печени. *Гены и клетки* 2017; XII(1): 38–40.
19. Janeway C. *Janeway's Immunobiology*. New York: Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC; 2008.
20. Mandrekar P., Bala S., Catalano D. et al. The opposite effects of acute and chronic alcohol on lipopolysaccharide-induced inflammation are linked to IRAK-M in human monocytes. *J. Immunol.* 2009; 183(2): 1320–7.
21. Zhang Z., Bagby G.J., Stoltz D. et al. Prolonged ethanol treatment enhances lipopolysaccharide/phorbol myristate acetate-induced tumor necrosis factor- α production in human monocytic cells. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2001; 25(3): 444–9.
22. Mandrekar P., Jeliakova V., Catalano D. et al. Acute alcohol exposure exerts anti-inflammatory effects by inhibiting I κ B kinase activity and p65 phosphorylation in human monocytes. *J. Immunol.* 2007; 178(12): 7686–93.
23. Mandrekar P., Catalano D., Jeliakova V. et al. Alcohol exposure regulates heat shock transcription factor binding and heat shock proteins 70 and 90 in monocytes and macrophages: implication for TNF- α regulation. *J. Leukoc. Biol.* 2008; 84(5): 1335–45.

24. Muralidharan S., Ambade A., Fulham M.A. et al. Moderate Alcohol Induces Stress Proteins HSF1 and hsp70 and Inhibits Proinflammatory Cytokines Resulting in Endotoxin Tolerance. *J. Immunol.* 2014; 193(4): 1975–87.
25. Pang M., Bala S., Kodys K. et al. Inhibition of TLR8- and TLR4-induced Type I IFN induction by alcohol is different from its effects on inflammatory cytokine production in monocytes. *BMC Immunol.* 2011; 12: 55.
26. Pruett S.B., Zheng Q., Fan R.P. et al. Ethanol suppresses cytokine responses induced through Toll-like receptors as well as innate resistance to *Escherichia coli* in a mouse model for binge drinking. *Alcohol* 2004; 33(2): 147–55.
27. Pruett S.B., Fan R., Zheng Q. et al. Differences in IL-10 and IL-12 production patterns and differences in the effects of acute ethanol treatment on macrophages in vivo and in vitro. *Alcohol* 2005; 37(1): 1–8.
28. Pruett B., Pruett S. An explanation for the paradoxical induction and suppression of an acute phase response by ethanol. *Alcohol* 2006; 39(2): 105–10.
29. Afshar M., Richards S., Mann D. et al. Acute immunomodulatory effects of binge alcohol ingestion. *Alcohol* 2014; 49(1): 57–64.
30. Trahtemberg U., Mevorach D. Apoptotic Cells Induced Signaling for Immune Homeostasis in Macrophages and Dendritic Cells. *Front. Immunol.* 2017; 8: 1356.
31. Boe D.M., Richens T.R., Horstmann S.A. et al. Acute and chronic alcohol exposure impair the phagocytosis of apoptotic cells and enhance the pulmonary inflammatory response. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2010; 34(10): 1723–32.
32. Romeo J., Warnberg J., Nova E. et al. Changes in the immune system after moderate beer consumption. *Ann. Nutr. Metab.* 2007; 51(4): 359–66.
33. Bertola A., Mathews S., Ki S.H. et al. Mouse model of chronic and binge ethanol feeding (the NIAAA model). *Nat. Protocols* 2013; 8(3): 627–37.
34. Maraslioglu M., Oppermann E., Blattner C. et al. Chronic ethanol feeding modulates inflammatory mediators, activation of nuclear factor- κ B, and responsiveness to endotoxin in murine Kupffer cells and circulating leukocytes. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014: 808695.
35. Kishore R., McMullen M.R., Nagy L.E. Stabilization of tumor necrosis factor α mRNA by chronic ethanol: role of A + U-rich elements and p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *J. Biol. Chem.* 2001; 276(45): 41930–7.
36. McClain C.J., Cohen D.A. Increased tumor necrosis factor production by monocytes in alcoholic hepatitis. *Hepatology* 1989; 9(3): 349–51.
37. O'Keefe M., Mok W.H., Radford K.J. Human dendritic cell subsets and function in health and disease. *Cell. Mol. Life Sci.* 2015; 72(22): 4309–25.
38. Mandrekar P., Catalano D., Dolganiuc A. et al. Inhibition of myeloid dendritic cell accessory cell function and induction of T cell anergy by alcohol correlates with decreased IL-12 production. *J. Immunol.* 2004; 173(5): 3398–407.
39. Lau A., Abe M., Thomson A. Ethanol affects the generation, cosignaling molecule expression, and function of plasmacytoid and myeloid dendritic cell subsets in vitro and in vivo. *J. Leukoc. Biol.* 2006; 79(5): 941–53.
40. Szabo G., Catalano D., White B. et al. Acute alcohol consumption inhibits accessory cell function of monocytes and dendritic cells. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2004; 28(5): 824–8.
41. Grant K.A., Stafford J., Thiede A. et al. Who is at risk? Population characterization of alcohol self-administration in nonhuman primates helps identify pathways to dependence. *Alcohol Res. Health* 2008; 31(4): 289–97.
42. Asquith M., Pasala S., Engelmann F. et al. Chronic Ethanol Consumption Modulates Growth Factor Release, Mucosal Cytokine Production, and MicroRNA Expression in Nonhuman Primates. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2013; 38(4): 980–93.
43. Curtis B.J., Zahs A., Kovacs E.J. Epigenetic targets for reversing immune defects caused by alcohol exposure. *Alcohol Res.* 2013; 35(1): 97–113.
44. Mili F., Flanders W.D., Boring J.R. et al. The associations of alcohol drinking and drinking cessation to measures of the immune system in middle-aged men. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1992; 16(4): 688–94.
45. Gheorghiu M., Bara C., Pasarica D. et al. Ethanol-induced dysfunction of hepatocytes and leukocytes in patients without liver failure. *Roum. Arch. Microbiol. Immunol.* 2004; 63(1–2): 5–33.
46. Percival S.S., Sims C.A. Wine modifies the effects of alcohol on immune cells of mice. *J. Nutr.* 2000; 130(5): 1091–4.
47. Boyadjieva N.I., Dokur M., Advis J.P. et al. Beta-endorphin modulation of lymphocyte proliferation: effects of ethanol. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2002; 26(11): 1719–27.
48. Slukvin I.I., Jerrells T.R. Different pathways of in vitro ethanol-induced apoptosis in thymocytes and splenic T and B lymphocytes. *Immunopharmacology* 1995; 31(1): 43–57.
49. Cook R.T., Waldschmidt T.J., Ballas Z.K. et al. Fine T-cell subsets in alcoholics as determined by the expression of L-selectin, leukocyte common antigen, and beta-integrin. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1994; 18(1): 71–80.
50. Cook R.T., Ballas Z.K., Waldschmidt T.J. et al. Modulation of T-cell adhesion markers, and the CD45R and CD57 antigens in human alcoholics. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1995; 19(3): 555–63.
51. Zhang H., Meadows G.G. Chronic alcohol consumption in mice increases the proportion of peripheral memory T cells by homeostatic proliferation. *J. Leukoc. Biol.* 2005; 78(5): 1070–80.
52. Chou J.P., Effros R.B. T cell replicative senescence in human aging. *Curr. Pharm. Des.* 2013; 19(9): 1680–98.
53. Sokhonevich N.A., Khaziakhmatova O.G., Yurova K.A. et al. Phenotypic characterization and functional features of memory T- and B-Cells. *Tsiptologia* 2015; 57(5): 311–8.
54. Todosenko N.M., Khaziakhmatova O.G., Yurova K.A. et al. The influence of methylprednisolone on the ability of CD4+CD95+HLA-DR+ T-cells to produce proinflammatory mediators in cultures of tcr-activated CD3+CD45RO+ T-lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Biomed. Khimiya* 2017; 63(3): 255–65.
55. Appay V., Sauce D. Naive T cells: the crux of cellular immune aging? *Exp. Gerontol.* 2014; 54: 90–3.
56. Cook R., Garvey M., Booth B. et al. Activated CD-8 cells and HLA DR expression in alcoholics without overt liver disease. *J. Clin. Immunol.* 1991; 11(5): 246–53.
57. Gonzalez-Quintela A., Alende R., Gude F. et al. Serum levels of immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) in a general adult population and their relationship with alcohol consumption, smoking and common metabolic abnormalities. *Clin. Exp. Immunol.* 2008; 151(1): 42–50.
58. Wands J.R., Dienstag J.L., Weake J.R. et al. In vitro studies of enhanced IgG synthesis in severe alcoholic liver disease. *Clin. Exp. Immunol.* 1981; 44(2): 396–404.
59. Budec M., Koko V., Todorovic V. et al. Possible mechanism of acute effect of ethanol on intestinal IgA expression in rat. *Int. Immunopharmacol.* 2007; 7(6): 858–63.
60. Muhlbauer E., Karsten U., Rottmann M. et al. Impaired immunoglobulin M production by incubation of hybridoma cells with ethanol. *Alcohol* 2001; 24(3): 179–87.
61. Thiele G.M., Duryee M.J., Willis M.S. et al. Autoimmune hepatitis induced by syngeneic liver cytosolic proteins biotransformed by alcohol metabolites. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2010; 34(12): 2126–36.
62. Raju S.V., Painter R.G., Bagby G.J. et al. Response of Differentiated Human Airway Epithelia to Alcohol Exposure and *Klebsiella Pneumoniae* Challenge. *Med. Sci. (Basel)* 2013; 1(1): 2–19.
63. Traphagen N., Tian Z., Allen-Gipson D. Chronic Ethanol Exposure: Pathogenesis of Pulmonary Disease and Dysfunction. *Biomolecules* 2015; 5(4): 2840–53.
64. Kaphalia L., Calhoun W.J. Alcoholic lung injury: metabolic, biochemical and immunological aspects. *Toxicol. Lett.* 2013; 222(2): 171–9.
65. Panic E., Panic I. Chronic alcoholics' knowledge regarding tuberculosis. *Pneumologia* 2001; 50(4): 232–5.
66. Alavi M., Janjua N.Z., Chong M. et al. The contribution of alcohol-use disorder to decompensated cirrhosis among people with hepatitis C: an international study. *J. Hepatol.* 2018; 68(3): 393–401.
67. Baum M.K., Rafie C., Lai S. et al. Alcohol use accelerates HIV disease progression. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 2010; 26(5): 511–8.
68. Bhattacharya R., Shuhart M.C. Hepatitis C and alcohol: interactions, outcomes, and implications. *J. Clin. Gastroenterol.* 2003; 36(3): 242–52.
69. Pasala S., Barr T., Messaoudi I. Impact of Alcohol Abuse on the Adaptive Immune System. *Alcohol Res.* 2015; 37(2): 185–97.
70. Meyerholz D.K., Edsen-Moore M., McGill J. et al. Chronic alcohol consumption increases the severity of murine influenza virus infections. *J. Immunol.* 2008; 181(1): 641–8.
71. Gurung P., Young B.M., Coleman R.A. et al. Chronic ethanol induces inhibition of antigen-specific CD8+ but not CD4+ immunodominant T cell responses following *Listeria monocytogenes* inoculation. *J. Leukoc. Biol.* 2009; 85(1): 34–43.
72. Marcondes M.C., Watry D., Zandonatti M. et al. Chronic alcohol consumption generates a vulnerable immune environment during early SIV infection in rhesus macaques. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2008; 32(9): 1583–92.
73. Zhang P., Bagby G.J., Boe D.M. et al. Acute alcohol intoxication suppresses the CXCL chemokine response during endotoxemia. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2002; 26(1): 65–73.
74. Cohen S., Tyrrell D.A., Russell M.A. et al. Smoking, alcohol consumption, and susceptibility to the common cold. *Am. J. Public Health* 1993; 83(9): 1277–83.
75. Takkouche B., Regueira-Méndez C., García-Closas R. et al. Intake of Wine, Beer, and Spirits and the Risk of Clinical Common Cold. *Am. J. Epidemiol.* 2002; 155(9): 853–8.
76. Ouchi E., Niu K., Kobayashi Y. et al. Frequent alcohol drinking is associated with lower prevalence of self-reported common cold: a retrospective study. *BMC Public Health* 2012; 12: 987.
77. Mendenhall C.L., Theus S.A., Roselle G.A. et al. Biphasic in vivo immune function after low- versus high-dose alcohol consumption. *Alcohol* 1997; 14(3): 255–60.
78. Messaoudi I., Asquith M., Engelmann F. et al. Moderate alcohol consumption enhances vaccine-induced responses in rhesus macaques. *Vaccine* 2013; 32(1): 54–61.
79. Imhof A., Froehlich M., Brenner H. et al. Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation. *Lancet* 2001; 357(9258): 763–7.
80. Albert M.A., Glynn R.J., Ridker P.M. Alcohol consumption and plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 2003; 107(3): 443–7.
81. Pai J.K., Hankinson S.E., Thadhani R. et al. Moderate alcohol consumption and lower levels of inflammatory markers in US men and women. *Atherosclerosis* 2006; 186(1): 113–20.

82. Joosten M.M., van Erk M.J., Pellis L. et al. Moderate alcohol consumption alters both leucocyte gene expression profiles and circulating proteins related to immune response and lipid metabolism in men. *Br. J. Nutr.* 2012; 108(4): 620–7.
83. Helms C.M., Messaoudi I., Jeng S. et al. A Longitudinal Analysis of Circulating Stress-Related Proteins and Chronic Ethanol Self-Administration in Cynomolgus Macaques. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2012; 36(6): 995–1003.
84. Dong Y., Benveniste E.N. Immune function of astrocytes. *Glia* 2001; 36(2): 180–90.
85. Sarc L., Wraber B., Lipnik-Stangelj M. Ethanol and acetaldehyde disturb TNF-alpha and IL-6 production in cultured astrocytes. *Hum. Exp. Toxicol.* 2011; 30(9): 1256–65.
86. Block M.L., Zecca L., Hong J.S. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. *Nat. Rev. Neurosci.* 2007; 8(1): 57–69.
87. Dheen S.T., Kaur C., Ling E.A. Microglial activation and its implications in the brain diseases. *Curr. Med. Chem.* 2007; 14(11): 1189–97.
88. McClain J.A., Morris S.A., Deeny M.A. et al. Adolescent binge alcohol exposure induces long-lasting partial activation of microglia. *Brain Behav. Immun.* 2011; 25 Suppl 1: S120–8.
89. Fernandez-Lizarbe S., Pascual M., Guerri C. Critical role of TLR4 response in the activation of microglia induced by ethanol. *J. Immunol.* 2009; 183(7): 4733–44.
90. Myers B., McKlveen J.M., Herman J.P. Glucocorticoid actions on synapses, circuits, and behavior: implications for the energetics of stress. *Front. Neuroendocrinol.* 2014; 35(2): 180–96.
91. Becker H.C. Influence of stress associated with chronic alcohol exposure on drinking. *Neuropharmacology* 2017; 122: 115–26.
92. Dringenberg T., Schwitalla M., Haase M. et al. Control of CYP11B2/CYP11B1 expression ratio and consequences for the zonation of the adrenal cortex. *Horm. Metab. Res.* 2013; 45(2): 81–5.
93. O'Connor T.M., O'Halloran D.J., Shanahan F. The stress response and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: from molecule to melancholia. *QJM* 2000; 93(6): 323–33.
94. Nguyen A.D., Conley A.J. Adrenal androgens in humans and nonhuman primates: production, zonation and regulation. *Endocr. Dev.* 2008; 13: 33–54.
95. Smith S.M., Vale W.W. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2006; 8(4): 383–95.
96. Busillo J.M., Cidlowski J.A. The five Rs of glucocorticoid action during inflammation: ready, reinforce, repress, resolve, and restore. *Trends Endocrinol. Metab.* 2013; 24(3): 109–19.
97. Gutsol A.A., Sokhnevich N.A., Seledtsov V.I. et al. Dexamethasone effects on activation and proliferation of immune memory T cells. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2013; 155(4): 474–6.
98. Zheng G., Zhong S., Geng Y. et al. Dexamethasone promotes tolerance in vivo by enriching CD11c^{lo} CD40^{lo} tolerogenic macrophages. *Eur. J. Immunol.* 2013; 43(1): 219–27.
99. Jin X., Qin Q., Tu L. et al. Glucocorticoids inhibit the innate immune system of human corneal fibroblast through their suppression of toll-like receptors. *Mol. Vis.* 2009; 15: 2435–41.
100. Todosenko N.M., Koroleva Yu.A., Khaziakhmatova O.G. et al. Genomic and non-genomic effects of glucocorticoids. *Genes and Cells* 2017; 12(1): 27–33.
101. Chinenov Y., Rogatsky I. Glucocorticoids and the innate immune system: crosstalk with the toll-like receptor signaling network. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2007; 275(1–2): 30–42.
102. Busillo J.M., Azzam K.M., Cidlowski J.A. Glucocorticoids sensitize the innate immune system through regulation of the NLRP3 inflammasome. *J. Biol. Chem.* 2011; 286(44): 38703–13.
103. Jaremka L.M., Glaser R., Loving T.J. et al. Attachment anxiety is linked to alterations in cortisol production and cellular immunity. *Psychol. Sci.* 2013; 24(3): 272–9.
104. Copeland W.E., Wolke D., Lereya S.T. et al. Childhood bullying involvement predicts low-grade systemic inflammation into adulthood. *PNAS USA* 2014; 111(21): 7570–5.
105. Copertaro A., Bracci M., Manzella N. et al. Low perceived social support is associated with CD8⁺CD57⁺ lymphocyte expansion and increased TNF-alpha levels. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 635784.
106. Yi B., Rykova M., Feurecker M. et al. 520-d Isolation and confinement simulating a flight to Mars reveals heightened immune responses and alterations of leukocyte phenotype. *Brain Behav. Immun.* 2014; 40: 203–10.
107. Boyd K.N., Kumar S., O'Buckley T.K. et al. Ethanol induction of steroidogenesis in rat adrenal and brain is dependent upon pituitary ACTH release and de novo adrenal StAR synthesis. *J. Neurochem.* 2010; 112(3): 784–96.
108. King A., Munisamy G., de Wit H. et al. Attenuated cortisol response to alcohol in heavy social drinkers. *Int. J. Psychophysiol.* 2006; 59(3): 203–9.
109. Richardson H.N., Lee S.Y., O'Dell L.E. et al. Alcohol self-administration acutely stimulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, but alcohol dependence leads to a dampened neuroendocrine state. *Eur. J. Neurosci.* 2008; 28(8): 1641–53.
110. Childs E., O'Connor S., de Wit H. Bidirectional interactions between acute psychosocial stress and acute intravenous alcohol in healthy men. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2011; 35(10): 1794–803.
111. Blaine S.K., Sinha R. Alcohol, stress, and glucocorticoids: From risk to dependence and relapse in alcohol use disorders. *Neuropharmacology* 2017; 122: 136–47.
112. Kim H.J., Ha M., Park C.H. et al. StAR and steroidogenic enzyme transcriptional regulation in the rat brain: effects of acute alcohol administration. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2003; 115(1): 39–49.
113. Cagett E., Pinna G., Guidotti A. et al. Chronic intermittent ethanol (CIE) administration in rats decreases levels of neurosteroids in hippocampus, accompanied by altered behavioral responses to neurosteroids and memory function. *Neuropharmacology* 2004; 46(4): 570–9.
114. Burford N.G., Webster N.A., Cruz-Topete D. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Modulation of Glucocorticoids in the Cardiovascular System. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(10): E2150.
115. Hsieh C.H., Li H.Y., Chen J.C. Nitric oxide and interleukin-1 β mediate noradrenergic induced corticotrophin-releasing hormone release in organotypic cultures of rat paraventricular nucleus. *Neuroscience* 2010; 165(4): 1191–202.
116. Doremus-Fitzwater T.L., Buck H.M., Bordner K. et al. Intoxication- and withdrawal-dependent expression of central and peripheral cytokines following initial ethanol exposure. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2014; 38(8): 2186–98.
117. Hao Y., Jing H., Bi Q. et al. Intra-amygdala microinfusion of IL-6 impairs the auditory fear conditioning of rats via JAK/STAT activation. *Behav. Brain Res.* 2014; 275: 88–95.
118. Sheridan G.K., Wdowicz A., Pickering M. et al. CX3CL1 is up-regulated in the rat hippocampus during memory-associated synaptic plasticity. *Front. Cell. Neurosci.* 2014; 8: 233.

Поступила: 14.12.2017