

УДК 616.89-008.441.13-092.4:615.01

## ВЛИЯНИЕ СОЛЕЙ ЛИТИЯ НА ЭКСПРЕССИЮ ПОВЕРХНОСТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ЛИМФОЦИТОВ БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛИЗМОМ В ОПЫТАХ IN VITRO

<sup>1</sup>Ветлугина Т.П., <sup>1</sup>Савочкина Д.Н., <sup>1</sup>Прокопьева В.Д., <sup>1,2</sup>Плотников Е.В.,  
<sup>1</sup>Никитина В.Б., <sup>1</sup>Бохан Н.А.

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт психического здоровья ФГБНУ «Томский национальный  
исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, e-mail: mental@tnimc.ru;

<sup>2</sup>Национальный исследовательский Томский политехнический университет,  
Томск, e-mail: plotnikov.e@mail.ru

В опытах *in vitro* проведено исследование действия аскорбата лития и карбоната лития на экспрессию поверхностных рецепторов лимфоцитов в образцах крови больных алкогольной зависимостью. Образцы крови с солями лития (конечная концентрация 1,2 ммоль/л в расчете на ион лития) инкубировали 30 мин (контроль – физиологический раствор) и 24 ч в полной среде RPMI-1640 (контроль – среда RPMI-1640). Субпопуляционный состав лимфоцитов определяли методом проточной цитометрии. Выявляли: общий пул лимфоцитов (CD45<sup>+</sup>) и их фенотипы: (CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>); (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>); (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>); (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>); (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>), (CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>); (CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>); (CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>); (CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup>). В условиях 30-минутной инкубации соли лития не оказывали влияния на мембраны мононуклеаров. При суточной инкубации образцов крови с солями лития установлено однонаправленное их действие на мембраны мононуклеаров, которое в основном характеризовалось снижением экспрессии рецепторов NK-клеток и повышением экспрессии поверхностных рецепторов дифференцировки T-клеточных субпопуляций, более выраженным в пробах с аскорбатом лития. Эти данные и выявленные нами ранее биологические эффекты аскорбата лития позволяют охарактеризовать данную соль лития в качестве перспективного соединения для создания в дальнейшем фармакологических средств комбинированного нормотимического, антиоксидантного и мембранопротекторного действия.

**Ключевые слова:** соли лития, поверхностные рецепторы лимфоцитов, алкогольная зависимость

## INFLUENCE OF LITHIUM SALTS ON THE EXPRESSION OF SURFACE RECEPTORS OF LYMPHOCYTES OF ALCOHOLIC PATIENTS IN IN VITRO EXPERIMENTS

<sup>1</sup>Vetlugina T.P., <sup>1</sup>Savochkina D.N., <sup>1</sup>Prokopenko V.D., <sup>1,2</sup>Plotnikov E.V.,  
<sup>1</sup>Nikitina V.B., <sup>1</sup>Bokhan N.A.

<sup>1</sup>Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center,  
Russian Academy of Sciences, Tomsk, e-mail: mental@tnimc.ru;

<sup>2</sup>National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, e-mail: plotnikov.e@mail.ru

*In vitro* investigations of effects of lithium ascorbate and lithium carbonate on the expression of lymphocyte surface receptors in blood samples of patients with alcohol dependence were carried out. The blood samples with lithium salts (end concentration 1.2 mmol/L per lithium ion) were incubated for 30 minutes (control – physiological solution) and for 24 hours in the complete RPMI-1640 medium (control – RPMI-1640 Medium). Lymphocyte subpopulation composition was assessed by flow cytometry. The total pool of lymphocytes (CD45<sup>+</sup>) and their phenotypes: (CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>); (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>); (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>); (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>); (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>), (CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>); (CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>); (CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>); (CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup>) were revealed. In the conditions of 30-minute incubation, lithium salts did not exert influence on the membranes of mononuclear cells. With 24-hour incubation of blood samples with lithium salts their similar action on the membranes of mononuclear cells was established, which was characterized, mainly, by decreased expression receptors of NK-cells and increased expression of surface receptors for differentiation of T-cell subpopulations, more substantial in samples with lithium ascorbate. These data and revealed earlier by us biological effects of lithium ascorbate allowed characterizing this lithium salt as a promising compound for creation hereinafter of pharmacological agents with combined normothymic, antioxidant and membrane-protective action.

**Keywords:** lithium salts, lymphocyte surface receptors, alcohol dependence

Депрессии и болезни зависимости в современном мире остаются распространенными психическими заболеваниями, приводящими к серьезным социальным и экономическим потерям [1, 2]. В терапии аффективных расстройств и алкогольной зависимости с аффективными нарушениями находят применение препараты лития, чаще

всего в виде карбоната, которые оказывают нормотимическое (антидепрессивное, седативное и антиманиакальное) действие [3–5, с. 114–116]. Накопленные данные биологических исследований подтверждают значимую роль в патогенезе алкоголизма механизмов воспаления, нейроиммунного взаимодействия и окислительного стресс-

са [6–8]. В связи с этим актуальной задачей является разработка перспективных импортзамещающих соединений комплексного нормотимического, мембранопротекторного и антиоксидантного действия, расширяющих спектр фармакологических средств терапии психической патологии аффективного спектра. Таким комплексным действием могут обладать соли лития, содержащие в качестве биоактивного анионного лиганда аскорбат. Ранее нами в опытах *in vitro* было показано, что аскорбат лития, в отличие от карбоната лития (основы используемых в медицинской практике препаратов лития), оказывал выраженный гемопротекторный эффект, повышая устойчивость эритроцитов к этанол-индуцированному гемолизу [9]. Для более полной характеристики биологических эффектов аскорбата лития целесообразно дальнейшее изучение его влияния на мембраны клеток крови, в частности лимфоцитов – основных иммунокомпетентных клеток.

Цель исследования: изучить влияние аскорбата лития и карбоната лития, как соли сравнения, на экспрессию поверхностных рецепторов лимфоцитов в опытах *in vitro*.

#### Материалы и методы исследования

Материалом для исследования были образцы крови, взятые у 33 больных алкогольной зависимостью на 3–4 день поступления их в стационар после проведения курса дезинтоксикационной терапии. Диагноз пациентов по МКБ-10 квалифицировался как «Психические и поведенческие расстройства в результате употребления алкоголя (синдром зависимости – F10.21 и синдром отмены – F10.30). Все обследуемые были мужчины в возрасте 28–55 лет. Забор крови осуществляли из локтевой вены утром натощак с использованием системы Vacutainer с антикоагулянтном EDTA.

Субпопуляционный состав лимфоцитов определяли на проточном цитометре системы BD FACSCalibur (Becton Dickinson, USA) с применением набора реактивов этой фирмы, включающего моноклональные антитела с 4-цветными флуорохромными метками: FITC, PE, PERCP, APC. Выявляли: общий пул лимфоцитов (CD45<sup>+</sup>); Т-клетки (CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>); Т-хелперы (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>); цитотоксические Т-лимфоциты (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>); натуральные клетки-киллеры (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>); TNK-клетки (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>), В-лимфоциты (CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>); активированные Т-клетки (CD3<sup>+</sup>HLADR<sup>+</sup>); активированные лимфоциты фенотипа (CD3<sup>+</sup>HLADR<sup>+</sup>); клетки с Fas-рецепторами готовности к апоптозу – Fas/APO-1 (CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup>). Цитометрию

проводили согласно инструкции к набору: к цельной крови добавляли специфические моноклональные антитела и инкубировали 15 мин при комнатной температуре в темноте. Далее для разрушения эритроцитов добавляли лизирующий раствор и инкубировали 15 мин при комнатной температуре в темноте. Детекцию клеток с поверхностными рецепторами к основным кластерам дифференцировки проводили в программе Cell Quest Pro. Количество клеток выражали в % от общего числа лимфоцитов (CD45<sup>+</sup>) и обозначали как фоновые показатели субпопуляций лимфоцитов у пациентов.

Соли лития взвешивали на аналитических весах, растворяли в физиологическом растворе и получали маточные растворы с удобной концентрацией для дальнейшего внесения в экспериментальные нагрузочные пробы до конечной стандартной концентрации 1,2 ммоль/л в расчете на ион лития (Li<sup>+</sup>). Эта концентрация лития соотносится с терапевтической дозой при применении в терапии расстройств аффективного спектра.

Влияние солей лития на экспрессию поверхностных рецепторов лимфоцитов осуществляли следующими методами:

– образцы крови инкубировали с солями лития стандартной концентрации при 37°C в течение 30 мин, затем проводили цитометрию; параллельно ставили контрольные пробы, в которые вместо солей лития вносили равный объем физиологического раствора;

– в стерильных условиях цельную кровь разводили 1:1 полной средой RPMI-1640 с добавлением гентамицина, разведенную кровь вносили в лунки культурального планшета Cell Culture Plate (24-Well, Eppendorf), добавляли растворы солей лития до конечной стандартной концентрации лития, инкубировали в течение суток при 37°C в CO<sub>2</sub> – инкубаторе. После инкубации осторожно отбирали часть супернатанта, в осадке клеток определяли количество субпопуляций лимфоцитов методом проточной цитометрии. Параллельно к опытным пробам ставили контроль со средой RPMI-1640.

Исследование с участием людей проведено с соблюдением принципов информированного согласия Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и одобрено Локальным этическим комитетом при НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 361 от 23.10.2017 г.).

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета программ STATISTICA для Windows, версия 12.0. Описательная статистика представлена медианой (Me) и межквартильным интервалом (LQ–UQ). Использовали уровень достоверности  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Данные эксперимента в условиях 30-минутной инкубации образцов крови с солями лития приведены в табл. 1.

Не было выявлено достоверных изменений количества клеток разных фенотипов во всех пробах по сравнению с фоновыми показателями, т.е. соли лития практически не оказывали влияния на экспрессию поверхностных рецепторов мононуклеаров в этих условиях эксперимента. Проведенные нами предварительные исследования с другим методическим подходом (внесение аскорбата лития непосредственно к реагентам в ходе проточной цитометрии) также не выявили эффектов соли на мембраны лимфоцитов [10].

Суточная инкубация образцов крови 26 больных алкоголизмом в полной среде RPMI-1640 приводила к значимым изменениям популяционного состава мононуклеаров (табл. 2).

Как в нагрузочных пробах образцов крови с солями лития, так и в контрольных пробах (инкубация в среде RPMI без солей лития) после суточной экспозиции отмечена достоверная, по сравнению с фоновыми показателями, стимуляция экспрессии

поверхностных рецепторов, идентифицирующих фенотипы зрелых Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD19<sup>-</sup>), Т-хелперов (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>), натуральных киллеров Т-клеток – TNK-клеток (CD3<sup>+</sup>D16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>), а также супрессия рецепторов фенотипов В-лимфоцитов (CD3<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup>), активированных лимфоцитов, экспрессирующих антиген МНС класса II (CD3<sup>-</sup>HLADR<sup>+</sup>).

О фактическом влиянии солей лития на экспрессию рецепторов мононуклеаров можно судить, сравнивая результаты в нагрузочных пробах и в контрольных пробах. Анализ выявил практически однонаправленное действие аскорбата лития и соли сравнения карбоната лития на лимфоциты в условиях 24-часовой инкубации: повышение Т-клеточной субпопуляции и снижение натуральных NK-клеток. При этом в нагрузочных пробах с аскорбатом лития повышался процент общего количества Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD19<sup>-</sup>) и Т-хелперов (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>); а в пробах с карбонатом лития – Т-хелперов. Что касается активированных лимфоцитов фенотипа CD3<sup>-</sup>HLADR<sup>+</sup>, то обе соли снижали их количество по отношению к фоновым значениям, в пробах с аскорбатом лития их процент был несколько выше контрольных значений.

Таблица 1

Влияние солей лития на экспрессию поверхностных рецепторов лимфоцитов больных алкоголизмом в условиях 30-минутной инкубации (Me (LQ – UQ))

Фенотипы лимфоцитов, %	Фоновые показатели n = 7	Нагрузочные пробы с солями лития (доза лития 1,2 ммоль/л)		Контрольные пробы n = 7
		карбонат лития n = 7	аскорбат лития n = 7	
CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>-</sup>	70,00 (68,50; 73,50)	74,00 (71,00; 78,00)	74,50 (71,50; 76,50)	74,00 (70,00; 77,50)
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup>	48,00 (45,00; 49,50)	49,00 (45,50; 54,50)	49,00 (45,00; 53,50)	47,50 (45,50; 52,00)
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	23,00 (20,50; 26,50)	23,50 (19,50; 28,00)	24,00 (19,50; 29,00)	25,50 (21,00; 29,00)
CD3 <sup>-</sup> CD19 <sup>+</sup>	9,50 (5,50; 15,50)	8,50 (4,50; 12,00)	6,50 (5,00; 14,50)	9,00 (5,50; 12,50)
CD3 <sup>-</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup>	14,00 (15,50; 18,50)	17,00 (12,00; 20,50)	15,50 (9,50; 20,50)	15,00 (11,00; 21,00)
CD3 <sup>+</sup> D16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup>	3,00 (2,50; 3,50)	4,00 (3,00; 5,50)	5,00 (2,50; 7,50)	5,50 (3,50; 7,50)
CD3 <sup>+</sup> HLADR <sup>+</sup>	3,00 (2,00; 6,00)	3,00 (2,00; 5,00)	3,00 (2,00; 4,00)	2,00 (2,00; 3,00)
CD3 <sup>-</sup> HLADR <sup>+</sup>	13,00 (7,00; 19,00)	12,00 (6,00; 16,00)	12,00 (6,00; 16,00)	12,00 (5,00; 18,00)
CD3 <sup>+</sup> CD95 <sup>+</sup>	4,00 (,00; 6,00)	5,00 (4,00; 6,00)	4,00 (4,00; 5,00)	4,00 (3,00; 5,00)

Примечание. Фоновые показатели – количество периферических лимфоцитов у пациентов; контрольные пробы – инкубация с физиологическим раствором.

Таблица 2

Влияние солей лития на экспрессию поверхностных рецепторов лимфоцитов больных алкоголизмом в условиях 24-часовой инкубации (Ме (LQ – UQ))

Фенотипы лимфоцитов, %	Фоновые показатели n = 26	Нагрузочные пробы с солями лития (доза лития 1,2 ммоль/л)		Контрольные пробы n = 26
		Лития карбонат n = 26	Лития аскорбат n = 26	
CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>-</sup>	77,50 (70,00; 82,00)	81,00 (76,00; 89,00) *	82,50 (76,0; 89,00) *#	81,50 (75,00; 89,00) *
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup>	47,00 (44,00; 54,00)	53,50 (45,00; 61,00) **	53,00 (47,0; 61,00) * #	54,00 (45,00; 58,00) *
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	23,00 (18,00; 32,00)	25,00 (18,00; 35,00) *	25,50 (19,0; 34,00) *	26,00 (18,00; 35,00) *
CD3 <sup>-</sup> CD19 <sup>+</sup>	9,00 (7,00; 11,00)	6,50 (5,00; 9,00) *	6,00 (6,00; 9,00) *	6,50 (4,00; 8,00) *
CD3 <sup>-</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup>	11,00 (8,00; 18,00)	9,50 (5,00; 15,00) **	9,00 (5,00; 14,00) * #	11,50 (5,00; 15,00)
CD3 <sup>+</sup> D16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup>	2,00 (1,00; 4,00)	5,00 (3,00; 9,00) *	5,50 (4,00; 9,00) *	6,00 (3,00; 10,00) *
CD3 <sup>+</sup> HLADR <sup>+</sup>	2,00 (2,00; 4,00)	2,00 (1,00; 3,00)	2,00 (2,00; 3,00)	2,00 (1,00; 2,00)
CD3 <sup>-</sup> HLADR <sup>+</sup>	10,00 (8,00; 12,00)	6,00 (5,00; 9,00) *	7,00 (4,00; 9,00) * #	6,00 (4,00; 8,00) *
CD3 <sup>+</sup> CD95 <sup>+</sup>	2,00 (2,00; 3,00)	2,00 (2,00; 3,00)	2,00 (2,00; 3,00)	2,00 (1,00; 3,00)

Примечание. \* p < 0,05 при сравнении при помощи критерия Уилкоксона с фоновыми показателями (количество периферических лимфоцитов у пациентов); # p < 0,05 при сравнении с контрольными пробами (среда RPMI).

Накопленные в литературе данные свидетельствуют о том, что хроническое воздействие алкоголя влияет на все компоненты иммунной системы, нарушает баланс между различными типами клеток, ухудшает их функционирование, снижает иммунную защиту от различных патогенов.

Показано, что на фоне снижения общей популяции В-лимфоцитов у больных алкоголизмом наблюдается повышенная концентрация сывороточных иммуноглобулинов, что может быть связано с образованием антител к аутоантигенам этанол-индуцированных поврежденных органов, а также к белковым аддуктам продуктов метаболизма этанола и окислительного стресса [11]. Сообщается также, что хроническое употребление алкоголя приводит к лимфопении с потерей циркулирующих не только В-клеток, но и Т-клеток [11]. В наших исследованиях у больных алкоголизмом не выявлено снижение субпопуляций Т-лимфоцитов [10]. Эти разногласия с данными литературы в отношении Т-клеточной супрессии у больных алкоголизмом могут быть обусловлены разными причинами, и основными, по нашему мнению, являются особенности клинического состояния пациентов и этап терапевтического комплекса,

на котором проводилось взятие крови для исследования. Вместе с тем имеются сведения о высокой подверженности больных алкоголизмом различным инфекциям, что обусловлено нарушениями при хроническом воздействии этанола вирус-специфического ответа Т-лимфоцитов. Один из механизмов этих нарушений связан с ненормальным функционированием антиген-презентирующих клеток в неблагоприятной белковой среде в результате образования продуктов метаболизма этанола и окислительного стресса [12]. Эти неблагоприятные явления могут быть значительно уменьшены с помощью различных антиоксидантных средств [13, 14]. Аскорбат лития, как показали наши исследования, в отличие от карбоната лития, обладает выраженным антиоксидантным действием [14]. Возможно, что аскорбат лития в культуре клеток крови создает более благоприятную стимулирующую белковую среду для последующей активации Т-клеток с повышением экспрессии поверхностных антигенов дифференровки Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) и Т-хелперов (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>). Вместе с тем антиоксидантное действие аскорбата лития в дозе, используемой в эксперименте, не проявлялось в отношении НК-клеток, хотя имеются данные,

что уровень продуктов окисления этанола коррелирует с подавлением функции естественных клеток-киллеров, в частности, в печени [15].

Многие исследователи приходят к выводу, что молекулярные механизмы, лежащие в основе воздействия этанола на системы организма, остаются неясными и полностью не раскрытыми, однако накопленные данные убедительно свидетельствуют о снижении защитных антиоксидантных и иммунных функций у больных алкоголизмом. Сложность лекарственной терапии алкогольной зависимости с аффективными нарушениями делает необходимыми изыскание и разработку новых фармакологических средств, обладающих комплексным действием и снижающих токсические нагрузки на организм.

### Заключение

Проведенные исследования установили, что аскорбат лития и карбонат лития, используемый нами в качестве соли сравнения, в условиях 30 минутной инкубации с образцами крови больных алкоголизмом не оказывали влияния на экспрессию поверхностных рецепторов лимфоцитов. При суточной инкубации в среде RPMI-1640 образцов крови с исследуемыми солями лития установлено их однонаправленное действие на мембраны мононуклеаров, которое в основном характеризовалось снижением экспрессии рецепторов НК-клеток и повышением экспрессии поверхностных рецепторов дифференцировки Т-клеточных субпопуляций, более выраженным в пробах с аскорбатом лития. Полученные результаты в ходе настоящего исследования, а также выявленные нами ранее антиоксидантный и гемопротекторный эффекты аскорбата лития повышают перспективы его применения как основы для разработки фармакологических средств, обладающих комбинированным нормотимическим, мембранопротекторным, антиоксидантным действием.

*Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда, проект № 17-75-20045.*

### Список литературы

1. Бохан Н.А., Воеводин И.В., Лукьянова Н.А., Пушкаренко А.Б. Аддиктивные и тревожно-депрессивные рас-

стройства у студентов Томской области: динамика, половозрастной и миграционный аспекты // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2017. № 3 (96). С. 38–45.

2. Miller T.R., Nygaard P., Gaidus A., Grube J.W., Ponicki W.R., Lawrence B.A., Gruenewald P.J. Heterogeneous Costs of Alcohol and Drug Problems Across Cities and Counties in California. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2017. vol. 41. no. 4. P. 758–768. DOI: 10.1111/acer.13337.

3. Prisciandaro J.J., Brown D.G., Brady K.T., Tolliver B.K. Comorbid anxiety disorders and baseline medication regimens predict clinical outcomes in individuals with co-occurring bipolar disorder and alcohol dependence: Results of a randomized controlled trial. *Psychiatry Res.* 2011. vol. 188. no. 3. P. 361–365. DOI: 10.1016/j.psychres.2011.04.030.

4. Malhi G.S., Outhred T. Therapeutic Mechanisms of Lithium in Bipolar Disorder: Recent Advances and Current Understanding. *CNS Drugs.* 2016. vol. 1. no 10. P. 931–949. DOI: 10.1007/s40263-016-0380-1.

5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16-е изд. М.: Новая Волна, 2017. 1200 с.

6. Kelley K.W., Dantzer R. Alcoholism and inflammation: neuroimmunology of behavioral and mood disorders. *Brain Behav Immun.* 2011. vol. 25. Suppl 1. P. 13–20. DOI: 10.1016/j.bbi.2010.12.013.

7. Vetreno R.P., Crews F.T. Current hypotheses on the mechanisms of alcoholism. *Handb. Clin. Neurol.* 2014. vol. 125. P. 477–497. DOI: 10.1016/B978-0-444-62619-6.00027-6.

8. Parthasarathy R., Kattimani S., Sridhar M.G. Oxidative stress during alcohol withdrawal and its relationship with withdrawal severity. *Indian J. Psychol. Med.* 2015. vol. 37. no 2. P. 175–180. DOI: 10.4103/0253-7176.155617.

9. Ветлугина Т.П., Плотников Е.В., Никитина В.Б., Лобачева О.А., Савочкина Д.Н., Радионова Т.С., Плотников В.М., Бохан Н.А. Исследование гемопротекторной активности аскорбата лития // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 4–2. С. 368–370.

10. Ветлугина Т.П., Савочкина Д.Н., Рощина О.В., Никитина В.Б., Мартыненко Л.И., Плотников Е.В. Показатели красной крови и Т-лимфоциты у больных алкоголизмом; защитный потенциал аскорбата лития // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017. № 12–2. С. 272–276.

11. Pasala S., Barr T., Messaoudi I. Impact of Alcohol Abuse on the Adaptive Immune System. *Alcohol. Res.* 2015. vol. 37. no 2. P. 185–197. PMID: PMC4590616.

12. Eken A., Ortiz V., Wands J.R. Ethanol inhibits antigen presentation by dendritic cells. *Clin. Vaccine Immunol.* 2011. vol. 18. no 7. P. 1157–1166. DOI: 10.1128/CVI.05029-11.

13. Simet S.M., Sisson J.H. Alcohol's Effects on Lung Health and Immunity. *Alcohol. Res.* 2015. vol. 37. no. 2. P. 199–208. PMID: 26695745.

14. Бохан Н.А., Прокопьева В.Д., Иванова С.А., Ветлугина Т.П., Епимахова Е.В., Плотников Е.В., Ярыгина Е.Г., Бойко А.С. Окислительный стресс и его коррекция у больных алкогольной зависимостью: итоги исследований в НИИ психического здоровья Томского НИМЦ // Вопросы наркологии. 2018. № 3 (163). С. 27–59.

15. Ceni E., Mello T., Galli A. Pathogenesis of alcoholic liver disease: role of oxidative metabolism. *World J. Gastroenterol.* 2014. vol. 20. no. 47. P. 17756–17772. DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.17756.