

АЛКОГОЛЬ-ИНДУЦИРОВАННАЯ АКТИВАЦИЯ СИСТЕМЫ ХЕМОКИНОВ И РАЗВИТИЕ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ

Обзор

© 2024 Е.В. Михалицкая*, Н.М. Вялова, Н.А. Бохан, С.А. Иванова

Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН,
Научно-исследовательский институт психического здоровья,
634014 Томск, Россия; электронная почта: Uzen63@mail.ru

Поступила в редакцию 15.05.2024

После доработки 27.09.2024

Принята к публикации 30.09.2024

Хемокины являются иммунорегуляторными белками с плейотропными функциями, участвующими в процессах нейромодуляции, нейрогенезе и нейротрансмиссии. Действие хемокинов на ЦНС играет важную роль в модуляции различных состояний, которые могут иметь негативные последствия для функций ЦНС, включая развитие расстройств, связанных с употреблением алкоголя. В данном обзоре мы проанализировали имеющиеся данные литературы, посвященные проблеме участия хемокинов в патогенезе, формировании клинической картины и ремиссии алкогольной зависимости как на животных моделях, так и при исследовании пациентов с алкоголизмом. Представленные данные подтверждают гипотезу о том, что индуцированная алкоголем выработка хемокинов может модулировать процессы хронического нейровоспаления. Таким образом, обобщенные и представленные в настоящем обзоре данные посвящены актуальному направлению исследований в области психиатрии, которые будут востребованы как учеными, так и специалистами клинического направления.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: алкоголизм, зависимость, хемокины, нейровоспаление.

DOI: 10.31857/S0320972524110038 EDN: IKWXDE

ВВЕДЕНИЕ

Хемокины – это семейство низкомолекулярных белков, которые представляют собой хемоаттрактантные цитокины, основное действие которых заключается в привлечении лейкоцитов в очаги воспаления [1]. Они играют важную роль как в иммунной системе, так и в центральной нервной системе (ЦНС) [2–4]. В ЦНС хемокины наряду с цитокинами участвуют в ряде физиологических процессов, таких как нейровоспаление, изменение активности нейронов, коммуникация между нейронами и глией, нейроэндокринное взаимодействие, нейрогенез и развитие ЦНС [5, 6].

В отношении расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, все больше публикаций указывает на то, что алкоголь вызы-

вает активацию иммунного ответа с развитием хронического нейровоспаления и изменением хемокиновой регуляции [7].

Подбор, анализ и обобщение накопленного экспериментального материала и данных клинических наблюдений об изменении содержания хемокинов различных семейств при алкоголизации животных, а также при различных паттернах потребления алкоголя и в условиях абstinенции у человека в едином обзоре является актуальным с точки зрения определения дальнейшего вектора развития медико-биологических исследований, а именно поиска биомаркеров начальных этапов нейровоспаления и потенциальных средств фармакологической коррекции состояний в рамках алкогольной зависимости.

Тем не менее за последние годы изучению изменений в системе хемокинов при воздействии алкоголя посвящено не так много работ, и по большей части они включают исследования на животных моделях, а исследованиям людей посвящены единичные работы. В связи с этим

Принятые сокращения: ПНД – постнатальные дни; GSK-3 β – киназа гликогенсинтазы 3 β ; TLR4 – toll-подобный receptor 4.

* Адресат для корреспонденции.

настоящий обзор включает данные литературы, опубликованные с января 2004 г. по апрель 2024 г.

Для поиска литературы мы использовали базы данных PubMed и eLIBRARY с использованием ключевых слов «алкоголизм», «алкогольная зависимость» в сочетании с одним из следующих поисковых терминов: «хемокин», «хемокиновый рецептор», «нейровоспаление».

Целью обзора является обобщение и анализ имеющихся данных об изменениях в системе хемокинов при алкогольной интоксикации как на животных моделях, так и при исследованиях пациентов с алкогольной зависимостью. В перспективе эти данные могут быть рассмотрены в будущих клинических и трансляционных исследованиях в качестве патологически значимых биомаркеров или терапевтических мишенией при лечении алкогольной зависимости.

ХЕМОКИНЫ И ИХ ФУНКЦИИ В ЦНС

Хемокины являются важными компонентами нейроиммунной системы и участвуют в ряде физиологических процессов, таких как нейровоспаление, изменение активности нейронов, взаимодействие между нейронами и глией, нейроэндокринное взаимодействие, нейрогенез и развитие ЦНС [5, 6]. Показано, что провоспалительные хемокины, такие как CCL2, CCL7, CCL8, CCL12 и CCL13, вызывают хемотаксис провоспалительных клеток к очагам воспаления или повреждения ЦНС. Аналогичным образом хемокин CX3CL1 участвует в стимулировании активации глиальных клеток, секреции провоспалительных цитокинов, экспрессии молекул внутриклеточной адгезии ICAM-1 и рекрутации CD4⁺ Т-клеток в ЦНС во время нейровоспалительных процессов [8]. Следовательно, было высказано предположение, что нарушение регуляции передачи сигналов хемокинов и нейровоспаление способствуют нейродегенеративным и психическим заболеваниям [9]. Так, например, изменения в циркуляции хемокинов (таких как CCL2, также называемый моноцитарным хемоатрактанты белком-1 (MCP-1), CCL11 (эотаксин-1), CXCL8, CXCL12) ассоциировались с нейродегенеративными расстройствами [10–13] и психическими расстройствами [8], такими как расстройства, связанные с употреблением кокаина [14], аффективными расстройствами [15–19], генерализованным тревожным расстройством [20], расстройствами личности [20], шизофrenией [21–25], а также коррелировали с тяжестью психопатологических и когнитивных параметров [1]. В частности, CCL11 нарушает функцию гиппокампа при старении, а воздействие CXCL8 при внутриутроб-

ном развитии может привести к нарушениям в раннем периоде развития нервной системы [8].

Хемокины представляют собой группу небольших белков массой 8–12 кДа, имеющих сходную третичную структуру, которая включает 6–10 аминокислот, за которыми следует длинная петля (N-петля), спираль типа 310, 3 β-лист и C-концевая α-спираль [26].

В зависимости от положения остатков цистеина на N-конце молекулы хемокинов подразделяются на четыре подсемейства: C-, CC-, CXC- и CX3C-хемокины [27], при этом существует 27 CC-хемокинов, 17 CXC-хемокинов, 2 хемокина XC и 1 хемокин CX3C [26]. Свои эффекты хемокины опосредуют через трансмембранные рецепторы, связанные с G-белком (GPCR), которые обозначаются CR1, CCR1–11, CXCR1–5 и CX3CR1 [4, 28, 29]. GPCR передают сигналы через Gα/o-белки, посредством которых они ингибируют аденилатциклазу и снижают активность протеинкиназы А [30], а также через белки Gq, посредством которых они могут повышать внутриклеточные уровни Ca²⁺ и протеинкиназы С через путь фосфолипазы С [31–33].

Хемокины и их рецепторы широко экспрессируются на клетках сосудистого русла, гладкомышечных клетках, а также различных типах лейкоцитов [34]. Хемокины могут достигать головного мозга, проникая через гематоэнцефалический барьер [35]. В то же время они могут высвобождаться нейронами и глиальными клетками непосредственно в головном мозге в ответ на физиологические или патологические состояния [36].

Регуляция экспрессии хемокинов и их рецепторов включает сложное и недостаточно изученное взаимодействие как между собой, так и с другими системами. Так, например, при повреждении или воспалении ЦНС включаются механизмы увеличения экспрессии хемокинов лимфоцитами спинномозговой жидкости и Т-клетками, которые мигрируют через гематоэнцефалический барьер, а также глиальными клетками головного мозга, особенно астроцитами [37]. При этом в ЦНС отдельные хемокины всех четырех семейств выполняют различные, но и перекрывающиеся функции.

C-хемокины. XC-семейство включает всего 2 очень похожих между собой хемокина XCL1 и XCL2, также известных как лимфотактин α и β соответственно. Известно, что, действуя через уникальный receptor XCR1, XCL1 может вызывать хемотаксис лимфоцитов, но не моноцитов или нейтрофилов [38].

CC-хемокины. Хемокины данного семейства оказывают провоспалительное действие посредством хемотаксиса макрофагов к очагу воспаления или поврежденным клеткам ЦНС, а также участвуют в регуляции миграции нервных

стволовых клеток/клеток-предшественников [39]. Моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (CCL2/MCP-1) – первый обнаруженный и наиболее изученный СС-хемокин человека. Он является одним из ключевых хемокинов, которые регулируют рекрутование и активацию моноцитов и микроглии. Биологическая функция CCL2 опосредуется через связанный с G-белком рецептор CCR2. Помимо CCL2, CCR2 связывает еще 4 провоспалительных хемокина: CCL7, CCL8, CCL12 и CCL13 [40].

CCL2, как и его рецептор типа 2 (CCR2), экспрессируются в нейронах ЦНС и культивируемых линиях нейрональных клеток [41–43]. Так, CCL2 конститутивно экспрессируется в нейронах отдельных областей мозга крыс, таких как кора головного мозга, гиппокамп, гипоталамус, черная субстанция, мозжечок и спинной мозг [44, 45]. Таким образом, передача сигналов CCL2/CCR2 может регулировать функции нейронов.

В дополнение к своей роли в иммунной системе передача сигналов CCL2/CCR2 участвует в развитии различных нейровоспалительных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера [46], рассеянный склероз [47], болезнь Паркинсона [40] и ишемическое повреждение головного мозга [48]. И хотя на некоторых исследованиях показано участие CCL2 в повреждении головного мозга, вызванном алкоголем [40], его роль в патогенезе алкогольной зависимости на сегодняшний день до конца остается не ясна.

Эотаксин-1 (CCL11), также известный как хемотактический белок эозинофилов, – еще один хемокин СС-семейства. После связывания с рецепторами CCR3, экспрессируемыми на клеточной поверхности эозинофилов, CCL11 активирует ряд внутриклеточных сигнальных каскадов, что приводит к рекрутованию эозинофилов в участки воспаления во время аллергических реакций, которые тщательно исследуются при астме, аллергическом рините и других состояниях, связанных с эозинофилами. Так, систематический обзор литературы, включающий 30 исследований, показал, что концентрации CCL11 в крови и мокроте постоянно повышались у пациентов с астмой, что отрицательно коррелировало с функцией легких. Это указывает на потенциальное использование CCL11 в качестве биомаркера для диагностики и оценки тяжести астмы и контроля над ней [49]. Помимо эозинофилов, хемокиновый рецептор CCR3 экспрессируется на базофилах, тучных клетках и Th2-лимфоцитах, причем последние участвуют в выработке так называемых Th2-цитокинов (интерлейкинов: IL-4, IL-5, IL-13), это свидетельствует о том, что CCL11 также участвует в направлении иммунного ответа в сторону Th2-профиля [1].

В ЦНС CCL11 продуцируется эпителиальными клетками сосудистого сплетения, перицитами, астроцитами и микроглией под действием воспалительных стимулов [50]. Кроме того, CCL11 может попадать в ЦНС, преодолевая гематоэнцефалический барьер [51]. В одном исследовании показано, что CCL11 обратимо ингибитирует пролиферацию нервных клеток-предшественников *in vitro* в изолированных клетках, нейросферах и в культурах срезов гиппокампа, не влияя на их способность образовывать как нейроны, так и астроциты [52]. Также продемонстрировано, что, хотя прямого воздействия CCL11 на нейроны не обнаружено, этот хемокин был способен стимулировать миграцию и активацию микроглии с последующей выработкой активных форм кислорода, что усиливало вызванную глутаматом гибель нейронов [53]. Рядом работ показана ассоциация CCL11 с болезнью Альцгеймера [10, 13], с детской и подростковой психопатологией, включая расстройства аутистического спектра [54, 55], большой депрессией [17], биполярным расстройством [56], дистимией [57], обсессивно-компульсивным расстройством [58], шизофренией [22, 25] и расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ [59, 60], а также ассоциации повышенного уровня циркулирующего CCL11-хемокина с прогрессирующими клиническим ухудшением, наблюдаемым при данных расстройствах [61]. Таким образом, CCL11 связан с рядом психических и нейродегенеративных расстройств, а также с их клинической тяжестью.

CXC-хемокины. Основная роль хемокинов в регуляции нейровоспаления заключается в регуляции хемотаксиса нейтрофилов. Это основная функция хемокинов CXCL1–CXCL8, лигандов CXCR2, которые в высокой степени экспрессируются на нейтрофилах. Общий эффект этих хемокинов на улучшение или ухудшение выживаемости и восстановления нейронов при воспалительных состояниях остается неясным. Так, существуют данные о том, что большинство мышей, нокаутных по хемокинам CXC-семейства или рецепторам хемокинов, жизнеспособны и характеризуются отсутствием нарушений в функционировании нервной ткани [39].

Хемокины CXCL9–CXCL11, напротив, оказывают более явное провоспалительное действие посредством CXCR3-опосредованного хемотаксиса естественных клеток-киллеров Th1 и связанных с ними макрофагов. Так, показано, что блокада CXCR3 уменьшает инфильтрацию Th1 и макрофагов, а также повреждение тканей. Более того, продемонстрировано усиление нейрогенеза гиппокампа у взрослых мышей с нокаутом хемокинового рецептора CXCR5^{-/-} CXCL13-лиганда, а у мышей с нокаутом CXCL12 и его рецептора CXCR4 наблюдается изменение структуры мозжечка [8].

Хемокины CX3C. Хемокин CX3CL1, также известный как фракталкин, высоко экспрессируется в зрелых нейронах и астроцитах, а его рецептор CX3CR1 в основном экспрессируется на клетках микроглии, но, кроме того, и на зрелых нейронах [62, 63]. Показано, что CX3CL1 оказывает множественное действие на ЦНС: с одной стороны, он предотвращает избыточную активацию микроглии при отсутствии травмы, при этом способствуя активации микроглии и астроцитов во время нейровоспалительных процессов, включая секрецию провоспалительных цитокинов, экспрессию ICAM-1 и рекрутование CD4⁺ Т-клеток в ЦНС [64–66].

Как растворимая, так и мембраносвязанная формы CX3CL1 ослабляют активацию микроглии и индуцированное липополисахаридами увеличение провоспалительных цитокинов в первичных культурах клеток микроглии и нейронов.

Таким образом, хотя показано, что ряд хемокинов оказывает значительное влияние на регуляцию нейровоспаления, для большинства хемокинов еще предстоит изучить, имеют ли их функции такое же отношение к регуляции хронического воспаления, которое, как предполагается, является одним из механизмов патогенеза ряда психических расстройств.

ИССЛЕДОВАНИЯ СИСТЕМЫ ХЕМОКИНОВ НА ЖИВОТНЫХ МОДЕЛЯХ РАССТРОЙСТВ, СВЯЗАННЫХ С УПОТРЕБЛЕНИЕМ АЛКОГОЛЯ

С-хемокины. Исследования данного семейства хемокинов и их рецепторов очень немногочисленны, в том числе и на животных моделях. Выявлено, что экспрессия рецептора C3AR1 индуцируется этанолом, что приводит к изменению фагоцитоза микроглии [67]. В более ранних исследованиях показано, что рецептор C5AR1 участвует в воспалении, вызванном алкоголем [68, 69].

Потенциальные механизмы, с помощью которых нейровоспаление, вызванное употреблением этанола, может способствовать раннему началу нейропатологии, отражены в результатах исследования Holloway et al. [70]. Используя постнатальную модель фетального алкогольного синдрома на мышах, эквивалентную третьему триместру беременности у человека, была проведена оценка транскриптомных изменений, вызванных воздействием этанола в дозе 4 г/кг веса в день, в мозжечке на 5-й и 8-й постнатальные дни (ПНД), спустя 1 или 2 дня употребления этанола, с целью выявления изменений на ранних стадиях возникновения и развития данного синдрома. При определении возможных механизмов, с помощью которых этанол индуцирует раннюю иммунную

активацию, Holloway et al. [70] идентифицировали иммунно-связанные транскрипты, экспрессия которых была сильно изменена этанолом. На 5-й и 8-й ПНД транскрипты с повышенной регуляцией включали рецепторы C5AR1 и C3AR1, скавенджер-рецептор макрофагов MSR1, хемокин CCL3 (воспалительный белок макрофагов 1α, MIP-1α) и CD14.

С-хемокины. Большее количество исследований посвящено изучению хемокина CCL2, представителя данного семейства. Выявлено, что этанол индуцирует экспрессию CCL2 на животных моделях расстройств, связанных с употреблением алкоголя [70], а генетические исследования на животных показывают, что повышенная передача сигналов CCL2 сопровождается увеличением потребления алкоголя [71].

Передача сигналов CCL2/CCR2 играет важную роль при алкогольной невропатологии как в ЦНС взрослого организма, так и в развивающейся ЦНС. Исследования влияния этанола на развивающийся спинной мозг на мышной модели, эквивалентной третьему триместру беременности [72], установило, что воздействие этанола в дозе 2,5 г/кг веса в день в процессе развития вызвало необратимую потерю нейронов спинного мозга, а передача сигналов CCR2 сыграла важную роль в нейротоксичности этанола. Этанол вызывал апоптоз и нейродегенерацию в нейронах дорсального рога у мышей ранних дней постнатального периода, что сопровождалось активацией глии, инфильтрацией макрофагов и увеличением экспрессии CCR2. Вызванная этанолом гибель нейронов во время развития привела к необратимой потере нейронов спинного мозга у взрослых мышей. Исследование выявило, что этанол стимулировал стресс эндоплазматического ретикулума и окислительный стресс, а также активировал пути киназы гликогенсинтазы 3β (GSK-3β) и N-концевой киназы c-Jun (JNK). Нокаут же CCL2 или CCR2 сделал мышей устойчивыми к индуцированному этанолом апоптозу, стрессу эндоплазматического ретикулума, активации глии и активации GSK-3β и JNK. Нокаут CCR2 обеспечивал гораздо лучшую защиту от повреждения спинного мозга, вызванного этанолом. Таким образом, воздействие этанола на эмбриональное развитие мышей вызывало необратимую потерю нейронов спинного мозга, а передача сигналов CCR2 играла важную роль в нейротоксичности этанола [72].

В исследовании Chang et al. [73] беременным крысам на 10–15 день эмбрионального развития (во время пика нейрогенеза) перорально вводили этанол в умеренной дозе (2 г/кг веса в день) или периферически вводили антагонист CCL2 или CCR2, чтобы проверить роль системы CCL2/CCR2 в механизмах действия этанола. Продемонстрировано, что этанол, вводимый матери, увеличивает

плотность клеток радиальной глии у эмбрионов, одновременно стимулируя систему CCL2/CCR2, и эти эффекты имитируются введением матери CCL2 и блокируются антагонистом CCR2. Стимулируя колокализацию CCL2 с радиальной глией и нейронами, но не с микроглией, этанол увеличивает количество меланин-концентрирующего гормона (МCH) нейронов вблизи клеток радиальной глии и устанавливает контакт вдоль их отростков, выступающих в латеральном гипоталамусе. Дальнейшие тесты выявили, что система CCL2/CCR2 в нейроэпителии является основным источником полового диморфизма этанола. Эти результаты дают новые доказательства того, как воспалительный хемокиновый путь функционирует в нейропрогениторных клетках, опосредуя длительное стимулирующее воздействие этанола на пептидные нейроны, связанные с алкогольным поведением подростков [73].

Несколько исследований показали, что передача сигналов CCL2/CCR2 также участвует в поведении, связанном с употреблением алкоголя. Так, делеция CCR2 и CCL2 (у мышей-самок) снижала предпочтение этанола в условиях свободного выбора между раствором этанола и водой, а введение алкоголя вызывало более сильное условное отвращение к вкусу у мышей $CCR2^{-/-}$ и $CCL2^{-/-}$ [68]. Исследование Holloway et al. [74] на мышах показало, что алкоголь активирует передачу сигналов toll-подобного рецептора TLR4, что приводит к индукции провоспалительных цитокинов и хемокинов в ЦНС. Оценка экспрессии мРНК с помощью qRT-PCR показала, что этанол увеличивает уровни цитокинов IL-1 β и фактора некроза опухоли TNF- α , хемокина CCL2, циклоксигеназы COX2, а также белков FosB и JunB в мозжечке у мышей дикого типа и мышей с дефицитом адаптера TLR4 (TRIF). Хотя точно не ясно, как CCL2 регулирует алкогольное поведение, возможное объяснение состоит в том, что CCL2 активирует дофаминовую систему [75]. В совокупности CCL2/CCR2 могут участвовать в вызванном алкоголем повреждении головного мозга посредством регуляции активации микроглии и нейротрансмиссии [40]. В исследовании June et al. [76] сообщается, что крысы линии P, предпочитающие алкоголь, имеют врожденно повышенные уровни TLR4 и хемокина CCL2, которые локализуются в нейронах центрального ядра миндалевидного тела (CeA) и вентральной тегментальной области (VTA). Чтобы изучить потенциальную роль сигнала TLR4/CCL2, использовались векторы (ампликоны) вируса простого герпеса (HSV), которые сохраняют нейротропизм *in vivo*. Введение ампликонов миРНК TLR4 или CCL2 в CeA или VTA крыс линии P ингибирировало экспрессию генов-мишенией и снижало зависимость от алкоголя.

Аналогичным образом доставленный ампликон для скремблированной миРНК не ингибирировал экспрессию TLR4 или CCL2 и не уменьшал чрезмерное употребление алкоголя, идентифицируя нейрональный сигнал TLR4/CCL2, который регулирует начало добровольного самостоятельного употребления алкоголя. Этот сигнал поддерживался во время употребления алкоголя за счет повышенной экспрессии кортикотропин-рилизинг-фактора и его обратной регуляции экспрессии TLR4, что, вероятно, способствовало переходу к алкогольной зависимости [76].

В исследовании Zhang et al. [77] показано, что этанол увеличивает экспрессию CCL2, но не CCR2, в мозге мышей на 4-й ПНД и в клетках микроглии (SIM-A9). Ингибитор синтеза CCL2 биндарит и антагонист CCR2 RS504393 ингибировали индуцированный этанолом нейроапоптоз, активацию микроглии и экспрессию провоспалительных факторов. Дальнейшие исследования с использованием мышей с нокаутом гена подтвердили, что дефицит CCL2 или CCR2 делает мышей более устойчивыми к нейродегенерации, вызванной этанолом. Более того, этанол и CCL2 вызывали большую гибель нейронов в совместных культурах нейронов/микроглии, чем в культуре нейронов в отдельности. Блокирование передачи сигналов CCL2/CCR2 защищало первичные кортикальные и мозжечковые нейроны от гибели, вызванной этанолом, в совместных культурах нейронов и микроглии. Оказалось, что рецептор TLR4, участвующий во врожденном иммунитете, и киназа GSK-3 β опосредуют индуцированную этанолом активацию микроглии и провоспалительных цитокинов в культивируемых клетках микроглии, и существует значительное взаимодействие между передачей сигналов TLR4, GSK-3 β и CCL2/CCR2 в ответ на воздействие этанола [77]. Также с помощью совместной культуры нейронов и микроглии Yang et al. [78] показали, что нейротоксичность, индуцированная CCL2, требует присутствия микроглии и что экзогенный CCL2 способен активировать и стимулировать микроглию для выработки цитокинов. Данное исследование показало, что нейтрализующие CCL2 антитела ингибируют CCL2-индуцированную активацию микроглии и гибель нейронов в культуре и таламусе.

Уровни транскрипта CCL2 повышаются под действием этанола. CCL2 и CCL3, гены-мишени транскрипционного фактора NF- κ B, индуцируются этанолом и являются ключевыми медиаторами воспаления ЦНС и алкогольного поведения [68, 69]. Ранее было выявлено, что этанол индуцирует экспрессию CCL2 и на животных моделях фетального алкогольного синдрома [79], а также на взрослых моделях расстройств, связанных с употреблением алкоголя [80].

Воздействие алкоголя активирует микроглию, увеличивает экспрессию CCL2 и других провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-6 и IL-1 β , и вызывает гибель нейронов у крыс [81–83]. Qin et al. [84] обнаружили, что при введении в дозе 5 г/кг веса в день *per os* этанол потенцировал индуцированное липополисахаридами увеличение CCL2 и активацию микроглии в мозге взрослых мышей. Было высказано предположение, что CCL2 снижает «пороговую чувствительность» микроглии в качестве «праймирующего» стимула и усиливает синтез провоспалительных цитокинов в ответ на последующее воздействие [85].

В эксперименте Valenta et al. [86], заключавшемся в увеличении передачи сигналов CCL2 путем прямого введения его в мозг, наблюдалась корреляция между дозой CCL2 и потреблением крысами Лонг-Эванса подслащенного раствора этанола в течение первых 4 недель (во время работы помпы) и в течение 8-недельного эксперимента. Животные, получавшие самую высокую дозу CCL2 (2 мкг/день), потребляли больше всего этанола в течение 3–8 недель. Данное исследование доказывает, что нейроиммунная передача сигналов может напрямую увеличивать хроническое добровольное потребление этанола и что это увеличение сохраняется после введения цитокина. Вызванное этанолом увеличение CCL2 или же увеличение CCL2 из-за различных других нейроиммунных механизмов может дополнительно способствовать потреблению этанола. Продолжение исследований этого механизма, особенно с использованием моделей алкогольной зависимости, поможет определить, имеет ли воздействие на передачу сигналов CCL2 терапевтический потенциал при лечении расстройств, связанных с употреблением алкоголя. Исследование Bray et al. [87] связывает повышенные уровни экспрессии CCL2 в астроцитах трансгенных мышей с увеличением потребления алкоголя в тестах на употребление алкоголя, а также на пространственное и ассоциативное обучение, тем самым подтверждая гипотезу о том, что повышенные уровни CCL2 вызывают нейроадаптивные изменения, которые изменяют действие алкоголя на ЦНС.

Lowe et al. [88] в поисках потенциального терапевтического подхода для лечения нейровоспаления, связанного с алкоголем, предположили, что хроническое употребление алкоголя приводит к инфильтрации периферических иммунных клеток в ЦНС. Поскольку хемотаксис через сигнальную ось CCL2/CCR2 имеет решающее значение для рекрутования макрофагов на перipherии и в центре, также было предположено, что блокада передачи сигналов CCL2 с помощью двойного ингибитора CCR2/5 ценикривирока предотвратит индуцированную алкоголем инфильтрацию пери-

ферических макрофагов в ЦНС и изменит нейровоспалительное состояние головного мозга после хронического употребления алкоголя. В результате исследования, проведенного на самках мышей, было показано, что хроническое употребление алкоголя вызывало активацию микроглии и инфильтрацию периферических макрофагов в ЦНС, особенно в гиппокампе. Ценикривирок устранил вызванное этанолом рекрутование периферических макрофагов и частично обращал вспять активацию микроглии. Кроме того, хроническое употребление алкоголя повышало экспрессию провоспалительных маркеров в различных областях мозга, включая кору, гиппокамп и мозжечок. Ингибирование CCR2/5 снижало опосредованную алкоголем экспрессию маркеров воспаления, что рассматривается авторами как потенциальный терапевтический подход для лечения нейровоспаления, связанного с алкоголем. В другом своем исследовании Lowe et al. [89] выявили, что употребление алкоголя значительно увеличивало экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-17 и IL-23, хемокина CCL2 и цитокинового медиатора Hmgb1 в головном мозге и кишечнике. Так, снижение бактериальной нагрузки кишечника в результате применения антибиотиков ослабило экспрессию всех провоспалительных цитокинов как в мозге, так и в тонком кишечнике. Употребление алкоголя приводило к активации микроглии и морфологическим изменениям в коре и гиппокампе, характеризующимся реактивным фенотипом. Эти изменения, вызванные алкоголем, были скорректированы после того как назначенные антибиотики ослабили микробиом кишечника. Неожиданно употребление антибиотиков увеличило экспрессию мРНК некоторых компонентов воспаления как в мозге, так и в кишечнике [89].

Данные, полученные Huang et al. [90] на людях и мышах, показывают, что хроническое употребление алкоголя связано с повышением уровня хемокина CCL11. Уровни CCL11 коррелируют с тяжестью алкогольной зависимости и могут быть ее потенциальным индикатором. Снижение CCL11 после прекращения употребления алкоголя связано с облегчением клинических симптомов. Авторы данного исследования заключают, что CCL11 участвует в нейробиологических механизмах, лежащих в основе алкогольной зависимости. Также показано, что хроническое и чрезмерное введение этанола индуцировало экспрессию воспалительных молекул (CCL2) у взрослых мышей [83].

Исследование специфических зависящих от пола воздействий алкоголя на микроглию в развивающемся гиппокампе крыс проведено группой исследователей при моделировании острого воздействия алкоголя в течение одного дня (2 корм-

ления с интервалом в 2 часа с общей дозой этанола 5,25 г/кг) на 4-й ПНД [91]. Нейроиммунный ответ оценивали путем измерения количества микроглии и экспрессии генов хемокинов на 5-й и 8-й ПНД. Во многих субрегионах гиппокампа на 5-й ПНД детеныши мужского пола имели более высокое количество микроглии по сравнению с самками, но эта разница исчезала на 8-й день, если только они не подвергались воздействию алкоголя. После воздействия алкоголя содержание хемокинового лиганда мотива 4 С-С (CCL4) было значительно увеличено у самок на 5-й и 8-й ПНД. Результаты демонстрируют четкую разницу между нейроиммунным ответом на воздействие этанола у самок и самцов [91].

Влияние алкоголя на активацию иммунитета у возрастных животных широко не исследовалось. Хотя злоупотребление алкоголем оказывает существенное влияние на здоровье пожилого населения. Kane et al. [92] сравнили влияние этанола на экспрессию хемокинов и цитокинов в гиппокампе, мозжечке и коре головного мозга возрастных мышей линии C57BL/6. Мышам вводили через зонд 6 г/кг этанола в течение 10 дней, ткани собирали через 1 день после обработки. Этanol избирательно повышал уровни мРНК CCL2 в гиппокампе и мозжечке, но не в коре возрастных мышей по сравнению с контрольными животными. В этой парадигме этанол не влиял на уровни мРНК цитокинов IL-6 или TNF- α ни в одной из исследуемых областей мозга у возрастных животных. В совокупности эти данные указывают на специфичную для региона восприимчивость к регуляции этанолом нейровоспалительных молекул и молекул, связанных с зависимостью, у возрастных мышей. Эти исследования, как заключают авторы, могут иметь большое значение в отношении невропатологии, вызванной алкоголем, и алкогольной зависимости у пожилых людей [92].

Основным маркером нейровоспаления является полученный из микроглии CCL2 в животных моделях расстройства, связанного с употреблением алкоголя, при котором этанол вводится принудительно. Однако имеются противоречивые данные о том, повышается ли уровень CCL2 при добровольном приеме этанола, что ставит под сомнение его ключевую роль в стимулировании мотивации к потреблению этанола. В исследовании Berríos-Cárcamo et al. [93] изучены уровни мРНК CCL2 в областях, связанных с мотивацией к потреблению алкоголя, в частности, в префронтальной коре, гиппокампе и полосатом теле, а также в мозжечке, области мозга очень чувствительной к этанолу, у мышей линии C57BL/6, которые периодически в течение двух месяцев добровольно употребляли этанол. Обнаружено значительное повышение уровня мРНК CCL2 в мозжечке

мышей, употреблявших этанол, по сравнению с контролем, в то время как в префронтальной коре, гиппокампе, полосатом теле и в микроглии, выделенной из гиппокампа и полосатого тела, существенных изменений не наблюдалось. Эти результаты свидетельствуют о том, что для интенсивного добровольного потребления этанола мышами C57BL/6 не требуется возникновения нейровоспаления в областях, связанных с мотивацией. Кроме того, восприимчивость мозжечка к нейровоспалению может быть причиной дегенерации мозжечка, которая возникает у людей после хронического употребления этанола [93].

CXC-хемокины. В недавнем исследовании на мышах выявлено, что сверхэкспрессия CXCL14, оцененная с помощью qPCR и ELISA, усиливает алкогольное повреждение печени, о чем свидетельствуют измерения уровней АЛТ (аланинаминотрансферазы) и АСТ (аспартатаминотрансферазы) в плазме, а также триглицеридов в печени [94]. Кроме того, в данном исследовании было обнаружено, что совместная экспрессия BRG1 (Brahma-related gene 1) и CXCL14 положительно коррелирует с инфильтрацией нейтрофилов. Исследование Kusumanchi et al. [95] определило новую роль гена FKBP5 (кодирует FK506-связывающий белок 51) в патогенезе алкогольного заболевания печени. Потеря FKBP5 облегчает вызванное алкоголем повреждение печени через передачу сигналов CXCL1, что указывает на его потенциальную роль в качестве мишени для лечения алкогольного повреждения печени.

Вызванные алкоголем изменения в циркулирующих хемокинах также были изучены на доклинических моделях употребления алкоголя – на крысах-самцах линии Wistar [59]. Крысы, подвергшиеся повторному введению этанола (3 г/кг, через зонд), имели более низкие концентрации CXCL12 и более высокие концентрации CCL11 по сравнению с крысами контрольной группы. Кроме того, повышенные концентрации CCL11 у крыс, подвергшихся воздействию этанола, были усилены предшествующим воздействием стресса. Соответственно, острое воздействие этанола вызывало изменения в CXCL12 и CCL11, так же как и повторное воздействие. Другое исследование показало, что умеренное пренатальное воздействие этанола стимулирует хемокиновую систему CXCL12/CXCR4 в клетках-предшественниках радиальной глии в гипоталамическом нейроэпителии и пептидных нейронах в латеральном гипоталамусе эмбриона и постнатального потомства у крыс [96].

В исследовании, проведенном на взрослых самцах яванских макак, оценивались уровни белков плазмы крови в течение 32-месячного экспериментального протокола: на исходном уровне,

во время индукции воды и добровольного приема этанола (4% (*w/v*) в воде), через 4 месяца и через 12 месяцев одновременного 22-часового ежедневного доступа к этанолу и воде [97]. Было показано, что хроническое потребление этанола у приматов приводит к аллостатическому состоянию физиологического компромисса в отношении циркулирующих белков, связанных с иммунитетом и стрессом, в путях, связанных с NF-кВ и STAT/JAK, что коррелирует с измененной эндокринной активностью.

На другой животной модели, рыбках *Danio rerio*, изучено участие хемокиновой системы CXCL2a/CXCR4b в опосредовании стимулирующего эффекта воздействия этанола на плотность нейронов в гипоталамусе эмбрионов. Полученные результаты дают четкое свидетельство того, что стимулирующие эффекты этанола в малых и умеренных дозах на количество нейронов гипоталамуса на ранних стадиях развития опосредованы частично усилением транскрипции и внутриклеточной активацией хемокиновой системы CXCL2a/CXCR4b, вероятно, из-за аутокринной передачи сигналов CXCL2a на рецептор CXCR4b на нейронах [98].

CX3C-хемокины. В исследовании García-Marchena et al. [59] не выявлено существенных различий в концентрациях хемокина CX3CL1 в плазме крыс-самцов линии Wistar между группой, подвергшейся повторному введению этанола (3 г/кг, через зонд), и контрольной группой крыс.

Исследование гендерных различий в профилях воспалительных хемокинов, вызванных чрезмерным употреблением этанола в подростковом возрасте, показало, что у самок мышей-подростков дикого типа периодическое введение этанола повышало уровни хемокинов CCL2, CCL3 и CX3CL1 в префронтальной коре головного мозга и в сыворотке крови (CCL2 и CCL3), но значимые различия в уровнях CX3CL1 в префронтальной коре наблюдались только у мышей-самцов. У мышей, получавших этанол, самцов или самок с генетическим нокаутом *TLR4*, не было отмечено никаких изменений в уровнях хемокинов в сыворотке крови или префронтальной коре головного мозга. Данные результаты показали, что самки более уязвимы к воспалительным эффектам чрезмерного употребления этанола, чем самцы, и позволили предположить, что *TLR4* является важной мишенью индуцированного этанолом воспаления и нейровоспаления в подростковом возрасте [99].

В исследовании Pascual et al. [100] показано, что хроническое употребление этанола увеличивает уровень хемокина CX3CL1 у мышей дикого типа в полосатом теле и в сыворотке. Через 24 часа после отмены этанола сохранялся высокий уровень CX3CL1 в полосатом теле. Авторы

связывают это с увеличением тревожного поведения, оцененным с помощью тестов «темная/светлая камера» и «приподнятый крестообразный лабиринт». Примечательно, что мыши, у которых отсутствуют рецепторы *TLR4* или *TLR2*, в значительной степени защищены от индуцированного этанолом высвобождения хемокинов, а также от поведенческих эффектов во время воздержания от алкоголя. Эти данные подтверждают роль *TLR4*- и *TLR2*-ответов в нейровоспалении и в связанных с тревогой поведенческих эффектах во время депривации этанола, а также доказывают, что хемокины могут являться биомаркерами индуцированного этанолом нейроиммунного ответа [100].

Таким образом, результаты представленных исследований на животных моделях свидетельствуют о вовлеченностии хемокинов в механизмы расстройств, связанных с употреблением алкоголя. Наибольшее число исследований затрагивает хемокин CCL2 и его рецептор. Показано, что передача сигналов посредством CCR2 играет важную роль в нейротоксичности этанола. Результаты представленных работ подтверждают общую нейроиммунную гипотезу зависимости. Индуцированная алкоголем выработка хемокинов может модулировать эффекты алкоголя на регуляцию хронического воспаления.

ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ ХЕМОКИНОВ ЧЕЛОВЕКА ПОД ВЛИЯНИЕМ АЛКОГОЛЯ

В литературе представлено достаточно данных, подтверждающих участие ряда хемокинов в патогенезе алкогольной зависимости. При этом основная часть работ посвящена исследованиям на животных моделях, и отдельные исследования – на биоматериале пациентов с алкогольной зависимостью.

Показано, что алкоголь может стимулировать воспалительные пути, активируя микроглию в ЦНС как во взрослом, так и в развивающемся мозге [101]. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что ключевыми медиаторами индуцированного этанолом нейроиммунного ответа и нейроадаптивных изменений в ЦНС, наряду с такими цитокинами, как интерферон IFN-2α [102], TNF-α, интерлейкинами IL-1β, IL-6, IL-10, являются хемокины [103].

Так, исследование постмортального материала головного мозга 5 человек с алкоголизмом показало, что у пациентов с алкогольной зависимостью увеличена концентрация CCL2 вентральной покрышке, черной субстанции, гиппокампе и миндалевидном теле головного мозга по сравнению с контрольной группой [69].

Еще одно исследование постмортального материала головного мозга 10 мужчин с алкогольной зависимостью [104] показало увеличение экспрессии хемокинов CCL8, CCL7, CCL13, CCL5, CXCL8, CXCL12 и их рецепторов CCR1 и CCR2, CXCR3 и CXCR4 в орбитофронтальной коре пациентов по сравнению с контрольной группой. Хотя размер выборок в этих двух исследованиях достаточно мал, продемонстрированные данные позволяют предположить, что индуцированное этанолом повышение экспрессии хемокинов и их рецепторов в головном мозге может модулировать эффекты воздействия/отмены алкоголя на синаптическую функцию, а также способствовать развитию алкогольной зависимости [105]. В исследовании ряда хемокинов (CXCL8 и -12, CX3CL1, CCL2, -3 и -11) García-Marchena et al. [59] продемонстрировали статистически значимую ассоциацию всего нескольких хемокинов с алкогольной зависимостью: концентрации хемокинов CXCL12 и CX3CL1 в плазме были ниже у пациентов по сравнению с контрольной группой.

В этой же работе была затронута тема гендерных различий в иммунном ответе на чрезмерное употребление алкоголя. Так, концентрация CCL11 в плазме была сильно ниже у женщин с алкоголизмом, чем у мужчин [59]. Результаты работы Pascual et al. [99], проведенной на подростках (на людях и мышах), также показали, что женщины более уязвимы к воспалительным эффектам чрезмерного употребления этанола, чем мужчины: при эквивалентном уровне алкоголя в крови у женщин-подростков уровень цитокинов и хемокинов (IFN- γ , IL-10, IL-17A, IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, CX3CL1, CCL2 и CCL3) в плазме крови оказался выше, чем у подростков-мужчин после острой алкогольной интоксикации. Таким образом, хотя в воздействии этанола на мозг подростков могут существовать структурные и функциональные гендерные различия [106], новые данные свидетельствуют о половых различиях также и в иммунных, и нейроиммунных реакциях, индуцируемых этанолом [107].

Исследование плазмы крови 151 пациента с алкогольной зависимостью показало, что уровни CCL11 были выше у пациентов, чем в контрольной группе, и снижались во время детоксикации, а также, что уровни CCL11 положительно коррелировали с тяжестью алкоголизма, оцененной по шкале SADQ (The Severity of Alcohol Dependence Questionnaire) [90]. В другом исследовании сыворотки крови мужчин с чрезмерным употреблением алкоголя, наряду с IL-6 и IFN- γ , наблюдались более высокие уровни CCL2, а также более низкие уровни трансформирующего фактора роста TGF- β 1 по сравнению с контрольной группой [108]. Кроме того, показана связь концентрации CCL2 в плазме

крови пациентов с клинической ремиссией: увеличение количества дней с момента последнего употребления алкоголя связано с более низкой концентрацией CCL2 [109], а более высокие уровни CCL2 ассоциировались с более сильной тягой к алкоголю [110], с плохим сном, более высокими показателями тревоги и депрессии, а также с большим количеством дней употребления алкоголя, средним количеством выпитого алкоголя в день, количеством дней чрезмерного употребления алкоголя и общим количеством выпитого алкоголя [111].

При исследовании спинномозговой жидкости 28 людей с алкогольной зависимостью и 13 здоровых добровольцев исследователями выявлено, что концентрация CCL2 у пациентов была значительно выше как на 4-й, так и на 25-й день после детоксикации, а также, что она положительно коррелировала с ферментами печени: ГГТ (гамма-глютамилтранспептидазой) и АСТ [112]. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что CCL2-обусловленное нейровоспаление может быть связано с зависимым от алкоголя воспалением печени.

В связи с этим становится обоснованным, что в случае расстройств, связанных с употреблением алкоголя, хемокины чаще всего оцениваются исключительно в контексте алкогольного гепатита [113–115]. И более того, в настоящее время, наряду с ингибиторами IL-1 и панкаспазами, ингибиторы CCL2 рассматриваются как новые терапевтические препараты при лечении алкогольного гепатита [116].

Так, в клетках печени у пациентов с алкогольным гепатитом наблюдалась повышенная экспрессия хемокинов членов подсемейств CXС (CXCL8, CXCL2, CXCL5, CXCL6, CXCL10 и CXCL4) и CC (CCL2, но не CCL5) по сравнению с контролем [115]. Кроме того, более высокие уровни экспрессии CXCL8, CXCL5, CXCL2 и CXCL6 были связаны с худшим прогнозом заболевания [115]. В другом исследовании, проведенном с помощью метода РНК-секвенирования, также показано, что в печени пациентов с алкогольным гепатитом активность хемокинов семейства CXCL (CXCL1, CXCL6 и CXCL8) повышена [117]. Анализ взвешенных сетей коэкспрессии генов (WGCNA) показал, что отдельные члены семейств CXС-хемокинов (CXCL8) и CC-хемокинов (CCL20) были в высокой степени связаны с алкогольным гепатитом, по сравнению с контрольной группой, но не связаны с заболеваниями печени другой этиологии [118].

В совокупности эти результаты предполагают потенциальные механизмы, с помощью которых нейровоспаление, вызванное этанолом, может способствовать развитию нейропатологии как в развивающемся, так и во взрослом организме.



Рис. 1. Вклад хемокинов в развитие нейровоспаления при интоксикации алкоголем. Этанол (EtOH) своим действием на клетки печени и ЦНС приводит к увеличению (↑) экспрессии одних хемокинов и их рецепторов (CCL2, 11, C3AR1, CXCL1, -2, -4, -5, -6, -8, -10) и снижению (↓) экспрессии других (CXCL12, CX3CL1). Хемокины, в свою очередь, взаимодействуя со своими GPCR-рецепторами на поверхности микроглии и нейронов, способствуют активации (!) микроглии, хемотаксису и инфильтрации нейтрофилов и макрофагов в очаг воспаления, активации окислительного стресса и экспрессии ряда провоспалительных факторов. Измененная экспрессия хемокинов в ЦНС также приводит к активации дофаминовой системы и увеличению потребления алкоголя, что, в свою очередь, ведет к еще большему изменению экспрессии хемокинов. Таким образом, развитие нейровоспаления приводит к нарушению нейрогенеза, нейродегенерации и апоптозу нейронов

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день в литературе представлено не так много работ, посвященных изучению хемокинов в контексте алкогольной зависимости. Большая их часть включает исследования на животных моделях, а изучению пациентов с алкогольной зависимостью посвящены единичные работы.

На основе представленных данных мы предлагаем схему, иллюстрирующую вклад этанол-индукцированной активации системы хемокинов в развитие нейровоспаления (рис. 1).

В целом, в контексте алкогольной зависимости большинство хемокинов недостаточно изучены и мало представлены в литературе, особенно это касается исследований, выполненных с участием пациентов. Возможность использования этих белков в качестве патологически значимых биомаркеров или терапевтических мишеней дол-

жна быть рассмотрена в будущих клинических и трансляционных исследованиях.

Вклад авторов. С.А. Иванова – концепция, написание первичного текста; Е.В. Михалицкая, Н.М. Вялова – поиск и анализ данных литературы; Н.А. Бохан – концепция, редактирование статьи.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 23-15-00338): «Сравнительное изучение роли иммуновоспаления и нейропротекции в патогенезе и клинике аффективных расстройств и алкогольной зависимости».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Teixeira, A. L., Gama, C. S., Rocha, N. P., and Teixeira, M. M. (2018) Revisiting the role of eotaxin-1/CCL11 in psychiatric disorders, *Front. Psychiatry*, **9**, <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00241>.
- Parsadaniantz, S. M., Rivat, C., Rostène, W., and Goazigo, A. R.-L. (2015) Opioid and chemokine receptor crosstalk: a promising target for pain therapy? *Nat. Rev. Neurosci.*, **16**, 69–78, <https://doi.org/10.1038/nrn3858>.
- Rostène, W., Kitabgi, P., and Parsadaniantz, S. M. (2007) Chemokines: a new class of neuromodulator? *Nat. Rev. Neurosci.*, **8**, 895–903, <https://doi.org/10.1038/nrn2255>.

4. Ahearn, O. C., Watson, M. N., and Rawls, S. M. (2021) Chemokines, cytokines and substance use disorders, *Drug Alcohol Depend.*, **220**, 108511, <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.108511>.
5. Bachtell, R. K., Jones, J. D., Heinzerling, K. G., Beardsley, P. M., and Comer, S. D. (2017) Glial and neuroinflammatory targets for treating substance use disorders, *Drug Alcohol Depend.*, **180**, 156-170, <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.08.003>.
6. Ermakov, E. A., Mednova, I. A., Boiko, A. S., Buneva, V. N., and Ivanova, S. A. (2023) Chemokine dysregulation and neuroinflammation in schizophrenia: a systematic review, *Int. J. Mol. Sci.*, **24**, 2215, <https://doi.org/10.3390/ijms24032215>.
7. Coller, J. K., and Hutchinson, M. R. (2012) Implications of central immune signaling caused by drugs of abuse: mechanisms, mediators and new therapeutic approaches for prediction and treatment of drug dependence, *Pharmacol. Ther.*, **134**, 219-245, <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.01.008>.
8. Stuart, M. J., Singhal, G., and Baune, B. T. (2015) Systematic review of the neurobiological relevance of chemokines to psychiatric disorders, *Front. Cell. Neurosci.*, **9**, 357, <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00357>.
9. Salim, S., Chugh, G., and Asghar, M. (2012) Inflammation in anxiety, *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.*, **88**, 1-25, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-398314-5.00001-5>.
10. Huber, A. K., Giles, D. A., Segal, B. M., and Irani, D. N. (2018) An emerging role for eotaxins in neurodegenerative disease, *Clin. Immunol.*, **189**, 29-33, <https://doi.org/10.1016/j.clim.2016.09.010>.
11. Cui, L.-Y., Chu, S.-F., and Chen, N.-H. (2020) The role of chemokines and chemokine receptors in multiple sclerosis, *Int. Immunopharmacol.*, **83**, 106314, <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106314>.
12. Westin, K., Buchhave, P., Nielsen, H., Minthon, L., Janciauskiene, S., and Hansson, O. (2012) CCL2 is associated with a faster rate of cognitive decline during early stages of Alzheimer's disease, *PLoS One*, **7**, e30525, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030525>.
13. Bettcher, B. M., Fitch, R., Wynn, M. J., Lalli, M. A., Elofson, J., Jastrzab, L., Mitic, L., Miller, Z. A., Rabinovici, G. D., Miller, B. L., Kao, A. W., Kosik, K. S., and Kramer, J. H. (2016) MCP-1 and eotaxin-1 selectively and negatively associate with memory in MCI and Alzheimer's disease dementia phenotypes, *Alzheimers Dement.*, **3**, 91-97, <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.05.004>.
14. Araos, P., Pedraz, M., Serrano, A., Lucena, M., Barrios, V., García-Marchena, N., Campos-Clouete, R., Ruiz, J. J., Romero, P., Suárez, J., Baixeras, E., de la Torre, R., Montesinos, J., Guerri, C., Rodríguez-Arias, M., Miñarro, J., Martínez-Riera, R., Torrens, M., Chowen, J. A., Argente, J., Mason, B. J., et al. (2015) Plasma profile of pro-inflammatory cytokines and chemokines in cocaine users under outpatient treatment: influence of cocaine symptom severity and psychiatric co-morbidity, *Addict. Biol.*, **20**, 756-772, <https://doi.org/10.1111/adb.12156>.
15. Magalhaes, P. V. S., Jansen, K., Stertz, L., Ferrari, P., Pinheiro, R. T., da Silva, R. A., and Kapczinski, F. (2014) Peripheral eotaxin-1 (CCL11) levels and mood disorder diagnosis in a population-based sample of young adults, *J. Psychiatric Res.*, **48**, 13-15, <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.10.007>.
16. Ogłodek, E. A., Szota, A., Just, M. J., Moś, D., and Araszkiewicz, A. (2014) Comparison of chemokines (CCL-5 and SDF-1), chemokine receptors (CCR-5 and CXCR-4) and IL-6 levels in patients with different severities of depression, *Pharmacol. Rep.*, **66**, 920-926, <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2014.06.001>.
17. Simon, N. M., McNamara, K., Chow, C. W., Maser, R. S., Papakostas, G. I., Pollack, M. H., Nierenberg, A. A., Fava, M., and Wong, K. K. (2008) A detailed examination of cytokine abnormalities in major depressive disorder, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **18**, 230-233, <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2007.06.004>.
18. Grassi-Oliveira, R., Brieztke, E., Teixeira, A., Pezzi, J. C., Zanini, M., Lopes, R. P., and Bauer, M. E. (2012) Peripheral chemokine levels in women with recurrent major depression with suicidal ideation, *Braz. J. Psychiatry*, **34**, 71-75, <https://doi.org/10.1590/S1516-44462012000100013>.
19. Leighton, S. P., Nerurkar, L., Krishnadas, R., Johnman, C., Graham, G. J., and Cavanagh, J. (2018) Chemokines in depression in health and in inflammatory illness: a systematic review and meta-analysis, *Mol. Psychiatry*, **23**, 48-58, <https://doi.org/10.1038/mp.2017.205>.
20. Ogłodek, E. A., Szota, A. M., Just, M. J., Moś, D. M., and Araszkiewicz, A. (2015) The MCP-1, CCL-5 and SDF-1 chemokines as pro-inflammatory markers in generalized anxiety disorder and personality disorders, *Pharmacol. Rep.*, **67**, 85-89, <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2014.08.006>.
21. Прохоров А. С., Голыгина С. Е., Сахаров А. В. (2022) Хемокины в центральной нервной системе, возможная патогенетическая роль при шизофрении (обзор литературы), *Психическое здоровье*, **17**, 100-110.
22. Teixeira, A. L., Reis, H. J., Nicolato, R., Brito-Melo, G., Correa, H., Teixeira, M. M., and Romano-Silva, M. A. (2008) Increased serum levels of CCL11/eotaxin in schizophrenia, *Prog. Neuro Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **32**, 710-714, <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.11.019>.
23. Saoud, H., Inoubli, O., Ben Fredj, S., Hassine, M., Ben Mohamed, B., Gaha, L., and Hadj Jrad, B. B. (2019) Protective effect of the MCP-1 gene haplotype against schizophrenia, *BioMed Res. Int.*, **2019**, 1-8, <https://doi.org/10.1155/2019/4042615>.

24. Stuart, M. J., and Baune, B. T. (2014) Chemokines and chemokine receptors in mood disorders, schizophrenia, and cognitive impairment: a systematic review of biomarker studies, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **42**, 93-115, <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.02.001>.
25. Asevedo, E., Gadelha, A., Noto, C., Mansur, R. B., Zugman, A., Belanger, S. I. N., Berberian, A. A., Scarpato, B. S., Leclerc, E., Teixeira, A. L., Gama, C. S., Bressan, R. A., and Brietzke, E. (2013) Impact of peripheral levels of chemokines, BDNF and oxidative markers on cognition in individuals with schizophrenia, *J. Psychiatr. Res.*, **47**, 1376-1382, <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.05.032>.
26. Gilchrist, A. (2020) Chemokines and bone, *Handb. Exp. Pharmacol.*, **262**, 231-258, https://doi.org/10.1007/164_2020_349.
27. Ransohoff, R. M. (2009) Chemokines and chemokine receptors: standing at the crossroads of immunobiology and neurobiology, *Immunity*, **31**, 711-721, <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.09.010>.
28. Murphy, P. M. (2002) International union of pharmacology. XXX. Update on chemokine receptor nomenclature, *Pharmacol. Rev.*, **54**, 227-229, <https://doi.org/10.1124/pr.54.2.227>.
29. Murphy, P. M., Baggolini, M., Charo, I. F., Hébert, C. A., Horuk, R., Matsushima, K., Miller, L. H., Oppenheim, J. J., and Power, C. A. (2000) International union of pharmacology. XXII. Nomenclature for chemokine receptors, *Pharmacol. Rev.*, **52**, 145-76.
30. Zheng, J., Thylin, M. R., Ghorpade, A., Xiong, H., Persidsky, Y., Cotter, R., Niemann, D., Che, M., Zeng, Y.-C., Gelbard, H. A., Shepard, R. B., Swartz, J. M., and Gendelman, H. E. (1999) Intracellular CXCR4 signaling, neuronal apoptosis and neuropathogenic mechanisms of HIV-1-associated dementia, *J. Neuroimmunol.*, **98**, 185-200, [https://doi.org/10.1016/S0165-5728\(99\)00049-1](https://doi.org/10.1016/S0165-5728(99)00049-1).
31. Calì, C., and Bezzini, P. (2010) CXCR4-mediated glutamate exocytosis from astrocytes, *J. Neuroimmunol.*, **224**, 13-21, <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2010.05.004>.
32. Khan, M. Z., Brandimarti, R., Patel, J. P., Huynh, N., Wang, J., Huang, Z., Fatatis, A., and Meucci, O. (2004) Apoptotic and antiapoptotic effects of CXCR4: is it a matter of intrinsic efficacy? Implications for HIV neuropathogenesis, *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, **20**, 1063-1071, <https://doi.org/10.1089/aid.2004.20.1063>.
33. Meucci, O., Fatatis, A., Simen, A. A., Bushell, T. J., Gray, P. W., and Miller, R. J. (1998) Chemokines regulate hippocampal neuronal signaling and Gp120 neurotoxicity, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**, 14500-14505, <https://doi.org/10.1073/pnas.95.24.14500>.
34. Van der Vorst, E. P. C., Döring, Y., and Weber, C. (2015) Chemokines, *Arterioscler. Thrombos. Vasc. Biol.*, **35**, <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.306359>.
35. De Timar, P., Stärkel, P., Delzenne, N. M., and Leclercq, S. (2017) A role for the peripheral immune system in the development of alcohol use disorders? *Neuropharmacology*, **122**, 148-160, <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.04.013>.
36. Banks, W. (2005) Blood-brain barrier transport of cytokines: a mechanism for neuropathology, *Curr. Pharmaceut. Design*, **11**, 973-984, <https://doi.org/10.2174/1381612053381684>.
37. Ubogu, E. E., Cossoy, M. B., and Ransohoff, R. M. (2006) The expression and function of chemokines involved in CNS inflammation, *Trends Pharmacol. Sci.*, **27**, 48-55, <https://doi.org/10.1016/j.tips.2005.11.002>.
38. Laing, K. (2004) Chemokines, *Dev. Compar. Immunol.*, **28**, 443-460, <https://doi.org/10.1016/j.dci.2003.09.006>.
39. Janssen, K., Rickert, M., Clarner, T., Beyer, C., and Kipp, M. (2016) Absence of CCL2 and CCL3 ameliorates central nervous system grey matter but not white matter demyelination in the presence of an intact blood-brain barrier, *Mol. Neurobiol.*, **53**, 1551-1564, <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9113-6>.
40. Zhang, K., and Luo, J. (2019) Role of MCP-1 and CCR2 in alcohol neurotoxicity, *Pharmacol. Res.*, **139**, 360-366, <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.11.030>.
41. Banisadr, G., Gosselin, R., Mechighel, P., Rostène, W., Kitabgi, P., and Mélik Parsadaniantz, S. (2005) Constitutive neuronal expression of CCR2 chemokine receptor and its colocalization with neurotransmitters in normal rat brain: functional effect of MCP-1/CCL2 on calcium mobilization in primary cultured neurons, *J. Compar. Neurol.*, **492**, 178-192, <https://doi.org/10.1002/cne.20729>.
42. De Haas, A. H., van Weering, H. R. J., de Jong, E. K., Boddeke, H. W. G. M., and Biber, K. P. H. (2007) Neuronal chemokines: versatile messengers in central nervous system cell interaction, *Mol. Neurobiol.*, **36**, 137-151, <https://doi.org/10.1007/s12035-007-0036-8>.
43. Mélik-Parsadaniantz, S., and Rostène, W. (2008) Chemokines and neuromodulation, *J. Neuroimmunol.*, **198**, 62-68, <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2008.04.022>.
44. Banisadr, G., Gosselin, R., Mechighel, P., Kitabgi, P., Rostène, W., and Parsadaniantz, S. M. (2005) Highly regionalized neuronal expression of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1/CCL2) in rat brain: evidence for its colocalization with neurotransmitters and neuropeptides, *J. Compar. Neurol.*, **489**, 275-292, <https://doi.org/10.1002/cne.20598>.
45. Gosselin, R. D., Varela, C., Banisadr, G., Mechighel, P., Rostene, W., Kitabgi, P., and Melik-Parsadaniantz, S. (2005) Constitutive expression of CCR2 chemokine receptor and inhibition by MCP-1/CCL2 of GABA-

- induced currents in spinal cord neurons, *J. Neurochem.*, **95**, 1023-1034, <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03431.x>.
46. Galimberti, D., Fenoglio, C., Lovati, C., Venturelli, E., Guidi, I., Corrà, B., Scalabrin, D., Clerici, F., Mariani, C., Bresolin, N., and Scarpini, E. (2006) Serum MCP-1 levels are increased in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease, *Neurobiol. Aging*, **27**, 1763-1768, <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.10.007>.
 47. Mahad, D. J., and Ransohoff, R. M. (2003) The role of MCP-1 (CCL2) and CCR2 in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), *Semin. Immunol.*, **15**, 23-32, [https://doi.org/10.1016/S1044-5323\(02\)00125-2](https://doi.org/10.1016/S1044-5323(02)00125-2).
 48. Minami, M., and Satoh, M. (2003) Chemokines and their receptors in the brain: pathophysiological roles in ischemic brain injury, *Life Sci.*, **74**, 321-327, <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2003.09.019>.
 49. Wu, D., Zhou, J., Bi, H., Li, L., Gao, W., Huang, M., Adcock, I. M., Barnes, P. J., and Yao, X. (2014) CCL11 as a potential diagnostic marker for asthma? *J. Asthma*, **51**, 847-854, <https://doi.org/10.3109/02770903.2014.917659>.
 50. Baruch, K., Ron-Harel, N., Gal, H., Deczkowska, A., Shifrut, E., Ndifon, W., Mirlas-Neisberg, N., Cardon, M., Vaknin, I., Cahalon, L., Berkutzki, T., Mattson, M. P., Gomez-Pinilla, F., Friedman, N., and Schwartz, M. (2013) CNS-specific immunity at the choroid plexus shifts toward destructive Th2 inflammation in brain aging, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **110**, 2264-2269, <https://doi.org/10.1073/pnas.1211270110>.
 51. Erickson, M. A., Morofuji, Y., Owen, J. B., and Banks, W. A. (2014) Rapid transport of CCL11 across the blood-brain barrier: regional variation and importance of blood cells, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **349**, 497-507, <https://doi.org/10.1124/jpet.114.213074>.
 52. Krathwohl, M. D., and Kaiser, J. L. (2004) Chemokines promote quiescence and survival of human neural progenitor cells, *Stem Cells*, **22**, 109-118, <https://doi.org/10.1634/stemcells.22-1-109>.
 53. Parajuli, B., Horiuchi, H., Mizuno, T., Takeuchi, H., and Suzumura, A. (2015) CCL11 enhances excitotoxic neuronal death by producing reactive oxygen species in microglia, *Glia*, **63**, 2274-2284, <https://doi.org/10.1002/glia.22892>.
 54. Cunha, G. R., Asevedo, E., Mansur, R. B., Zugman, A., Pan, P. M., Gadelha, A., Belanger, S. I., Rizzo, L. B., Coelho, R., Stertz, L., Cogo-Moreira, H., Grassi-Oliveira, R., Teixeira, A. L., Kauer-Sant'Anna, M., Mari, J. J., Miguel, E. C., Bressan, R. A., and Brietzke, E. (2016) Inflammation, neurotrophism and oxidative stress and childhood psychopathology in a large community sample, *Acta Psychiatr. Scand.*, **133**, 122-132, <https://doi.org/10.1111/acps.12453>.
 55. Masi, A., Quintana, D. S., Glazier, N., Lloyd, A. R., Hickie, I. B., and Guastella, A. J. (2015) Cytokine aberrations in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis, *Mol. Psychiatry*, **20**, 440-446, <https://doi.org/10.1038/mp.2014.59>.
 56. Tokac, D., Tuzun, E., Gulec, H., Yilmaz, V., Bireller, E. S., Cakmakoglu, B., and Kucukali, C. I. (2016) Chemokine and Chemokine receptor polymorphisms in bipolar disorder, *Psychiatry Invest.*, **13**, 541, <https://doi.org/10.4306/pi.2016.13.5.541>.
 57. Ho, P.-S., Yen, C.-H., Chen, C.-Y., Huang, S.-Y., and Liang, C.-S. (2017) Changes in cytokine and chemokine expression distinguish dysthymic disorder from major depression and healthy controls, *Psychiatry Res.*, **248**, 20-27, <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.12.014>.
 58. Fontenelle, L. F., Barbosa, I. G., Luna, J. V., de Sousa, L. P., Abreu, M. N. S., and Teixeira, A. L. (2012) A cytokine study of adult patients with obsessive-compulsive disorder, *Comprehensive Psychiatry*, **53**, 797-804, <https://doi.org/10.1016/j.comppsych.2011.12.007>.
 59. García-Marchena, N., Araos, P. F., Barrios, V., Sánchez-Marín, L., Chowen, J. A., Pedraz, M., Castilla-Ortega, E., Romero-Sanchiz, P., Ponce, G., Gavito, A. L., Decara, J., Silva, D., Torrens, M., Argente, J., Rubio, G., Serrano, A., de Fonseca, F. R., and Pavón, F. J. (2017) Plasma chemokines in patients with alcohol use disorders: association of CCL11 (eotaxin-1) with psychiatric comorbidity, *Front. Psychiatry*, **7**, <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00214>.
 60. Kuo, H.-W., Liu, T.-H., Tsou, H.-H., Hsu, Y.-T., Wang, S.-C., Fang, C.-P., Liu, C.-C., Chen, A. C. H., and Liu, Y.-L. (2018) Inflammatory chemokine eotaxin-1 is correlated with age in heroin dependent patients under methadone maintenance therapy, *Drug Alcohol Depend.*, **183**, 19-24, <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.10.014>.
 61. Panizzutti, B., Gubert, C., Schuh, A. L., Ferrari, P., Bristot, G., Fries, G. R., Massuda, R., Walz, J., Rocha, N. P., Berk, M., Teixeira, A. L., and Gama, C. S. (2015) Increased serum levels of eotaxin/CCL11 in late-stage patients with bipolar disorder: an accelerated aging biomarker? *J. Affect. Disord.*, **182**, 64-69, <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.12.010>.
 62. Kim, K.-W., Vallon-Eberhard, A., Zigmond, E., Farache, J., Shezen, E., Shakhar, G., Ludwig, A., Lira, S. A., and Jung, S. (2011) *In vivo* structure/function and expression analysis of the CX3C chemokine fractalkine, *Blood*, **118**, e156-e167, <https://doi.org/10.1182/blood-2011-04-348946>.

63. Vukovic, J., Colditz, M. J., Blackmore, D. G., Ruitenberg, M. J., and Bartlett, P. F. (2012) Microglia modulate hippocampal neural precursor activity in response to exercise and aging, *J. Neurosci.*, **32**, 6435-6443, <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5925-11.2012>.
64. Sheridan, G. K., and Murphy, K. J. (2013) Neuron-glia crosstalk in health and disease: fractalkine and CX3CR1 take centre stage, *Open Biol.*, **3**, 130181, <https://doi.org/10.1098/rsob.130181>.
65. Blauth, K., Zhang, X., Chopra, M., Rogan, S., and Markovic-Plese, S. (2015) The role of fractalkine (CX3CL1) in regulation of CD4⁺ cell migration to the central nervous system in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis, *Clin. Immunol.*, **157**, 121-132, <https://doi.org/10.1016/j.clim.2015.01.001>.
66. Aurelian, L., and Balan, I. (2019) GABAAR A2-activated neuroimmune signal controls binge drinking and impulsivity through regulation of the CCL2/CX3CL1 balance, *Psychopharmacology*, **236**, 3023-3043, <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05220-4>.
67. Kalinin, S., González-Prieto, M., Scheiblich, H., Lisi, L., Kusumo, H., Heneka, M. T., Madrigal, J. L. M., Pandey, S. C., and Feinstein, D. L. (2018) Transcriptome analysis of alcohol-treated microglia reveals downregulation of beta amyloid phagocytosis, *J. Neuroinflamm.*, **15**, 141, <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1184-7>.
68. Blednov, Y., Bergeson, S., Walker, D., Ferreira, V., Kuziel, W., and Harris, R. (2005) Perturbation of chemokine networks by gene deletion alters the reinforcing actions of ethanol, *Behav. Brain Res.*, **165**, 110-125, <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.06.026>.
69. He, J., and Crews, F. T. (2008) Increased MCP-1 and microglia in various regions of the human alcoholic brain, *Exp. Neurol.*, **210**, 349-358, <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2007.11.017>.
70. Holloway, K. N., Douglas, J. C., Rafferty, T. M., Majewska, A. K., Kane, C. J. M., and Drew, P. D. (2023) Ethanol-induced cerebellar transcriptomic changes in a postnatal model of fetal alcohol spectrum disorders: focus on disease onset, *Front. Neuroscience*, **17**, <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1154637>.
71. Blednov, Y. A., Ponomarev, I., Geil, C., Bergeson, S., Koob, G. F., and Harris, R. A. (2012) Neuroimmune regulation of alcohol consumption: behavioral validation of genes obtained from genomic studies, *Addict. Biol.*, **17**, 108-120, <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2010.00284.x>.
72. Ren, Z., Wang, X., Yang, F., Xu, M., Frank, J. A., Wang, H., Wang, S., Ke, Z., and Luo, J. (2017) Ethanol-induced damage to the developing spinal cord: the involvement of CCR2 signaling, *Biochim. Biophys. Acta*, **1863**, 2746-2761, <https://doi.org/10.1016/j.bbadiis.2017.07.035>.
73. Chang, G.-Q., Karatayev, O., Boorgu, D. S. S. K., and Leibowitz, S. F. (2020) CCL2/CCR2 System in neuroepithelial radial glia progenitor cells: involvement in stimulatory, sexually dimorphic effects of maternal ethanol on embryonic development of hypothalamic peptide neurons, *J. Neuroinflamm.*, **17**, 207, <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01875-5>.
74. Holloway, K. N., Douglas, J. C., Rafferty, T. M., Kane, C. J. M., and Drew, P. D. (2023) Ethanol induces neuroinflammation in a chronic plus binge mouse model of alcohol use disorder via TLR4 and MyD88-dependent signaling, *Cells*, **12**, 2109, <https://doi.org/10.3390/cells12162109>.
75. Guyon, A., Skrzypdelski, D., De Giry, I., Rovère, C., Conductier, G., Trocello, J. M., Daugé, V., Kitabgi, P., Rostène, W., Nahon, J. L., and Mélik Parsadaniantz, S. (2009) Long term exposure to the chemokine CCL2 activates the nigrostriatal dopamine system: a novel mechanism for the control of dopamine release, *Neuroscience*, **162**, 1072-1080, <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.05.048>.
76. June, H. L., Liu, J., Warnock, K. T., Bell, K. A., Balan, I., Bollino, D., Puche, A., and Aurelian, L. (2015) CRF-amplified neuronal TLR4/MCP-1 signaling regulates alcohol self-administration, *Neuropsychopharmacology*, **40**, 1549-1559, <https://doi.org/10.1038/npp.2015.4>.
77. Zhang, K., Wang, H., Xu, M., Frank, J. A., and Luo, J. (2018) Role of MCP-1 and CCR2 in ethanol-induced neuroinflammation and neurodegeneration in the developing brain, *J. Neuroinflammation*, **15**, 197, <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1241-2>.
78. Yang, G., Meng, Y., Li, W., Yong, Y., Fan, Z., Ding, H., Wei, Y., Luo, J., and Ke, Z. (2011) Neuronal MCP-1 mediates microglia recruitment and neurodegeneration induced by the mild impairment of oxidative metabolism, *Brain Pathol.*, **21**, 279-297, <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2010.00445.x>.
79. Drew, P. D., Johnson, J. W., Douglas, J. C., Phelan, K. D., and Kane, C. J. M. (2015) Pioglitazone blocks ethanol induction of microglial activation and immune responses in the hippocampus, cerebellum, and cerebral cortex in a mouse model of fetal alcohol spectrum disorders, *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **39**, 445-454, <https://doi.org/10.1111/acer.12639>.
80. Kane, C. J. M., Phelan, K. D., Douglas, J. C., Wagoner, G., Johnson, J. W., Xu, J., Phelan, P. S., and Drew, P. D. (2014) Effects of ethanol on immune response in the brain: region-specific changes in adolescent versus adult mice, *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **38**, 384-391, <https://doi.org/10.1111/acer.12244>.
81. Chastain, L. G., and Sarkar, D. K. (2014) Role of microglia in regulation of ethanol neurotoxic action, *Int. Rev. Neurobiol.*, **118**, 81-103, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801284-0.00004-X>.

82. Ren, Z., Wang, X., Xu, M., Frank, J. A., and Luo, J. (2019) Minocycline attenuates ethanol-induced cell death and microglial activation in the developing spinal cord, *Alcohol*, **79**, 25-35, <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2018.12.002>.
83. Niedzwiedz-Massey, V. M., Douglas, J. C., Rafferty, T., Johnson, J. W., Holloway, K. N., Berquist, M. D., Kane, C. J. M., and Drew, P. D. (2023) Effects of chronic and binge ethanol administration on mouse cerebellar and hippocampal neuroinflammation, *Am. J. Drug Alcohol Abuse*, **49**, 345-358, <https://doi.org/10.1080/00952990.2022.2128361>.
84. Qin, L., He, J., Hanes, R. N., Pluzarev, O., Hong, J.-S., and Crews, F. T. (2008) Increased systemic and brain cytokine production and neuroinflammation by endotoxin following ethanol treatment, *J. Neuroinflammation*, **5**, 10, <https://doi.org/10.1186/1742-2094-5-10>.
85. Rankine, E. L., Hughes, P. M., Botham, M. S., Perry, V. H., and Felton, L. M. (2006) Brain cytokine synthesis induced by an intraparenchymal injection of LPS is reduced in MCP-1-deficient mice prior to leucocyte recruitment, *Eur. J. Neurosci.*, **24**, 77-86, <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04891.x>.
86. Valenta, J. P., and Gonzales, R. A. (2016) Chronic intracerebroventricular infusion of monocyte chemoattractant protein-1 leads to a persistent increase in sweetened ethanol consumption during operant self-administration but does not influence sucrose consumption in Long-Evans rats, *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **40**, 187-195, <https://doi.org/10.1111/acer.12928>.
87. Bray, J. G., Roberts, A. J., and Gruol, D. L. (2017) Transgenic mice with increased astrocyte expression of CCL2 show altered behavioral effects of alcohol, *Neuroscience*, **354**, 88-100, <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.04.009>.
88. Lowe, P. P., Morel, C., Ambade, A., Iracheta-Vellve, A., Kwiatkowski, E., Satishchandran, A., Furi, I., Cho, Y., Gyongyosi, B., Catalano, D., Lefebvre, E., Fischer, L., Seyedkazemi, S., Schafer, D. P., and Szabo, G. (2020) Chronic alcohol-induced neuroinflammation involves CCR2/5-dependent peripheral macrophage infiltration and microglia alterations, *J. Neuroinflamm.*, **17**, 296, <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01972-5>.
89. Lowe, P. P., Gyongyosi, B., Satishchandran, A., Iracheta-Vellve, A., Cho, Y., Ambade, A., and Szabo, G. (2018) Reduced gut microbiome protects from alcohol-induced neuroinflammation and alters intestinal and brain inflammasome expression, *J. Neuroinflamm.*, **15**, 298, <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1328-9>.
90. Huang, M.-C., Chung, R.-H., Lin, P.-H., Kuo, H.-W., Liu, T.-H., Chen, Y.-Y., Chen, A. C. H., and Liu, Y.-L. (2022) Increase in plasma CCL11 (eotaxin-1) in patients with alcohol dependence and changes during detoxification, *Brain Behav. Immun.*, **99**, 83-90, <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.09.016>.
91. Ruggiero, M. J., Boschen, K. E., Roth, T. L., and Klintsova, A. Y. (2018) Sex differences in early postnatal microglial colonization of the developing rat hippocampus following a single-day alcohol exposure, *J. Neuroimmune Pharmacol.*, **13**, 189-203, <https://doi.org/10.1007/s11481-017-9774-1>.
92. Kane, C. J., Phelan, K. D., Douglas, J. C., Wagoner, G., Johnson, J. W., Xu, J., and Drew, P. D. (2013) Effects of ethanol on immune response in the brain: region-specific changes in aged mice, *J. Neuroinflammation*, **10**, 834, <https://doi.org/10.1186/1742-2094-10-66>.
93. Berriós-Cárcamo, P., Núñez, S., Castañeda, J., Gallardo, J., Bono, M. R., and Ezquer, F. (2024) Two-month voluntary ethanol consumption promotes mild neuroinflammation in the cerebellum but not in the prefrontal cortex, hippocampus, or striatum of mice, *Int. J. Mol. Sci.*, **25**, 4173, <https://doi.org/10.3390/ijms25084173>.
94. Li, N., Liu, H., Xue, Y., Xu, Z., Miao, X., Guo, Y., Li, Z., Fan, Z., and Xu, Y. (2023) Targetable Brg1-CXCL14 axis contributes to alcoholic liver injury by driving neutrophil trafficking, *EMBO Mol. Med.*, **15**, <https://doi.org/10.15252/emmm.202216592>.
95. Kusumanchi, P., Liang, T., Zhang, T., Ross, R. A., Han, S., Chandler, K., Oshodi, A., Jiang, Y., Dent, A. L., Skill, N. J., Huda, N., Ma, J., Yang, Z., and Liangpunsakul, S. (2021) Stress-responsive gene FK506-binding protein 51 mediates alcohol-induced liver injury through the hippo pathway and chemokine (C-X-C Motif) ligand 1 signaling, *Hepatology*, **74**, 1234-1250, <https://doi.org/10.1002/hep.31800>.
96. Chang, G., Collier, A. D., Karataev, O., Gulati, G., Boorgu, D. S. S. K., and Leibowitz, S. F. (2020) Moderate prenatal ethanol exposure stimulates CXCL12/CXCR4 chemokine system in radial glia progenitor cells in hypothalamic neuroepithelium and peptide neurons in lateral hypothalamus of the embryo and postnatal offspring, *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **44**, 866-879, <https://doi.org/10.1111/acer.14296>.
97. Helms, C. M., Messaoudi, I., Jeng, S., Freeman, W. M., Vrana, K. E., and Grant, K. A. (2012) A longitudinal analysis of circulating stress-related proteins and chronic ethanol self-administration in cynomolgus macaques, *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **36**, 995-1003, <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01685.x>.
98. Collier, A. D., Khalizova, N., Chang, G., Min, S., Campbell, S., Gulati, G., and Leibowitz, S. F. (2020) Involvement of Cxcl12a/Cxcr4b chemokine system in mediating the stimulatory effect of embryonic ethanol exposure on neuronal density in zebrafish hypothalamus, *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **44**, 2519-2535, <https://doi.org/10.1111/acer.14482>.
99. Pascual, M., Montesinos, J., Marcos, M., Torres, J., Costa-Alba, P., García-García, F., Laso, F., and Guerri, C. (2017) Gender differences in the inflammatory cytokine and chemokine profiles induced by binge ethanol drinking in adolescence, *Addict. Biol.*, **22**, 1829-1841, <https://doi.org/10.1111/adb.12461>.

100. Pascual, M., Baliño, P., Aragón, C. M. G., and Guerri, C. (2015) Cytokines and chemokines as biomarkers of ethanol-induced neuroinflammation and anxiety-related behavior: role of TLR4 and TLR2, *Neuropharmacology*, **89**, 352-359, <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.10.014>.
101. Melbourne, J. K., Chandler, C. M., Van Doorn, C. E., Bardo, M. T., Pauly, J. R., Peng, H., and Nixon, K. (2021) Primed for addiction: a critical review of the role of microglia in the neurodevelopmental consequences of adolescent alcohol drinking, *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **45**, 1908-1926, <https://doi.org/10.1111/acer.14694>.
102. Mednova, I. A., Levchuk, L. A., Boiko, A. S., Roschina, O. V., Simutkin, G. G., Bokhan, N. A., Loonen, A. J. M., and Ivanova, S. A. (2023) Cytokine level in patients with mood disorder, alcohol use disorder and their comorbidity, *World J. Biol. Psychiatry*, **24**, 243-253, <https://doi.org/10.1080/15622975.2022.2095439>.
103. Roberto, M., Patel, R. R., and Bajo, M. (2017) Ethanol and cytokines in the central nervous system, *Handb. Exp. Pharmacol.*, **248**, 397-431, https://doi.org/10.1007/164_2017_77.
104. Vetreno, R. P., Qin, L., Coleman, L. G., and Crews, F. T. (2021) Increased Toll-like receptor-MyD88-NFκB-proinflammatory neuroimmune signaling in the orbitofrontal cortex of humans with alcohol use disorder, *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **45**, 1747-1761, <https://doi.org/10.1111/acer.14669>.
105. Bray, J. G., Reyes, K. C., Roberts, A. J., and Gruol, D. L. (2018) Altered hippocampal synaptic function in transgenic mice with increased astrocyte expression of CCL2 after withdrawal from chronic alcohol, *Neuropharmacology*, **135**, 113-125, <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.02.031>.
106. Mineur, Y. S., Garcia-Rivas, V., Thomas, M. A., Soares, A. R., McKee, S. A., and Picciotto, M. R. (2022) Sex differences in stress-induced alcohol intake: a review of preclinical studies focused on amygdala and inflammatory pathways, *Psychopharmacology*, **239**, 2041-2061, <https://doi.org/10.1007/s00213-022-06120-w>.
107. Cruz, B., Borgonetti, V., Bajo, M., and Roberto, M. (2023) Sex-dependent factors of alcohol and neuroimmune mechanisms, *Neurobiol. Stress*, **26**, 100562, <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2023.100562>.
108. Bjørkhaug, S. T., Neupane, S. P., Bramness, J. G., Aanes, H., Skar, V., Medhus, A. W., and Valeur, J. (2020) Plasma cytokine levels in patients with chronic alcohol overconsumption: relations to gut microbiota markers and clinical correlates, *Alcohol*, **85**, 35-40, <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2019.10.002>.
109. Monnig, M. A., and Negash, S. (2024) Immune biomarkers in non-treatment-seeking heavy drinkers who used a probiotic supplement for 30 days: an open-label pilot study, *Alcohol*, **114**, 43-50, <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2023.08.007>.
110. Monnig, M. A., Lamb, P. S., Parra, J. M., Cioe, P. A., Martone, C. M., Monti, P. M., and Szabo, G. (2020) Immune response to an acute moderate dose of alcohol in healthy young adults, *Alcohol Alcohol.*, **55**, 616-623, <https://doi.org/10.1093/alc/alc079>.
111. Kazmi, N., Wallen, G. R., Yang, L., Alkhateib, J., Schwandt, M. L., Feng, D., Gao, B., Diazgranados, N., Ramchandani, V. A., and Barb, J. J. (2022) 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*, **13**, <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.931280>.
112. Umhau, J. C., Schwandt, M., Solomon, M. G., Yuan, P., Nugent, A., Zarate, C. A., Drevets, W. C., Hall, S. D., George, D. T., and Heilig, M. (2014) Cerebrospinal fluid monocyte chemoattractant protein-1 in alcoholics: support for a neuroinflammatory model of chronic alcoholism, *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **38**, 1301-1306, <https://doi.org/10.1111/acer.12367>.
113. Hayashi, H., and Sakai, T. (2011) Animal models for the study of liver fibrosis: new insights from knock-out mouse models, *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **300**, G729-G738, <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00013.2011>.
114. Gao, B., and Bataller, R. (2011) Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets, *Gastroenterology*, **141**, 1572-1585, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.09.002>.
115. Dominguez, M., Miquel, R., Colmenero, J., Moreno, M., García-Pagán, J., Bosch, J., Arroyo, V., Ginès, P., Caballería, J., and Bataller, R. (2009) Hepatic expression of CXC chemokines predicts portal hypertension and survival in patients with alcoholic hepatitis, *Gastroenterology*, **136**, 1639-1650, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.01.056>.
116. Wakil, A., Niazi, M., Meybodi, M. A., and Pyrsopoulos, N. T. (2023) Emerging pharmacotherapies in alcohol-associated hepatitis, *J. Clin. Exp. Hepatol.*, **13**, 116-126, <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2022.06.012>.
117. Liu, M., Cao, S., He, L., Gao, J., Arab, J. P., Cui, H., Xuan, W., Gao, Y., Sehrawat, T. S., Hamdan, F. H., Ventura-Cots, M., Argemi, J., Pomerantz, W. C. K., Johnsen, S. A., Lee, J.-H., Gao, F., Ordog, T., Mathurin, P., Revzin, A., Bataller, R., Yan, H., and Shah, V. H. (2021) Super enhancer regulation of cytokine-induced chemokine production in alcoholic hepatitis, *Nat. Commun.*, **12**, 4560, <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24843-w>.
118. Poulsen, K. L., Fan, X. D., Kibler, C. D., Huang, E., Wu, X., McMullen, M. R., Leng, L., Bucala, R., Ventura-Cots, M., Argemi, J., Bataller, R., and Nagy, L. E. (2021) Role of MIF in coordinated expression of hepatic chemokines in patients with alcohol-associated hepatitis, *JCI Insight*, **6**, e141420, <https://doi.org/10.1172/jci.insight.141420>.

ALCOHOL-INDUCED ACTIVATION OF THE CHEMOKINE SYSTEM AND THE ACTIVATION OF NEUROINFLAMMATION

Review

E. V. Mikhalkina*, N. M. Vyalova, N. A. Bokhan, and S. A. Ivanova

*Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center
of the Russian Academy of Sciences, 634014 Tomsk, Russia; e-mail: Uzen63@mail.ru*

Chemokines are immunoregulatory proteins with pleiotropic functions involved in processes of neuromodulation, neurogenesis and neurotransmission. The chemokines effect on the central nervous system plays an important role in modulating various conditions. It can have negative consequences for central nervous system functions, including the development of alcohol-related disorders. In the review we analyzed the available literature data devoted to the problem of chemokines participation in the pathogenesis, formation of the clinical picture and remission of alcohol use disorder both in animal models and in the study of patients with alcoholism. Presented data confirm the hypothesis that alcohol-induced chemokine production can modulates the processes of chronic neuroinflammation. Thus, the data summarized and presented in this review are devoted to the current direction of research in the field of psychiatry, which will be in demand by both scientists and clinical specialists.

Keywords: alcohol use disorder, addiction, chemokines, neuroinflammation