

УДК [612.017.1-055.1:616-058](470.11)

DOI: 10.37482/2687-1491-Z121

**СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У МУЖЧИН г. АРХАНГЕЛЬСКА
С ПОРАЖЕНИЕМ МОЗГА, ВЫЗВАННЫМ УПОТРЕБЛЕНИЕМ
ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ¹**

*Е.В. Поповская** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6306-1068>

*Л.С. Щёголева** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4900-4021>

*О.Е. Филиппова** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6117-0562>

*Е.Ю. Шашкова** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1735-6690>

*Т.Б. Сергеева** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0745-3099>

*Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики
имени академика Н.П. Лаверова Уральского отделения Российской академии наук
(г. Архангельск)

Рост числа заболеваний социального характера в РФ в настоящее время достаточно высок, особенно расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ. Многочисленные исследования практически не содержат иммунологической составляющей и предоставляют сведения по диагностике отравления психоактивными веществами, клинике, лечению, профилактике и реабилитации зависимых лиц. Комплексное иммунологическое обследование лиц с тяжелым отравлением ПАВ позволит прогнозировать варианты течения заболевания и возможные осложнения, а также обосновать соответствующую терапию. **Цель работы** – оценить состояние иммунного гомеостаза у лиц с поражением мозга токсического генеза (вызванным приемом психоактивных веществ). **Материалы и методы.** Обследованы 83 мужчины 20–40 лет, поступившие в Первую городскую клиническую больницу им. Е.Е. Волосевич (г. Архангельск) с отравлением психоактивными веществами тяжелой степени. Комплекс иммунологического обследования включал определение содержания в периферической крови лейкоцитов, лимфоцитов и их фенотипов CD3⁺, CD4⁺, CD5⁺, CD8⁺, CD10⁺, CD16⁺, CD25⁺, CD71⁺, CD95⁺, HLA-DR⁺, а также уровня протеина S-100β. **Результаты.** У мужчин 20–40 лет с токсической энцефалопатией зарегистрирован выраженный дефицит: дифференцированных лимфоцитов CD3⁺ – в 31,0 % случаев, хелперов CD4⁺ – в 48,4 %, Т-клеточной популяции CD5⁺ – в 86,7 %, натуральных киллеров CD16⁺ – в 24,2 %, клеток с рецепторами к трансферрину CD71⁺ – в 71,0 %. Также у обследуемых выявлены крайне высокая активность апоптоза (по уровню CD95⁺) в 100,0 % случаев и цитотоксическая активность (по уровню CD8⁺) в 38,1 %. Опасно высокие концентрации протеина S-100β (89,0 % случаев),

¹ Работа выполнена в рамках госзадания «Физиологическая значимость особенностей иммунного гомеостаза, функциональной и рецепторной активности иммунокомпетентных клеток у людей в экстремальных меняющихся условиях среды с учетом профессионального статуса и социально-значимых заболеваний у жителей Приарктического региона» (№ государственной регистрации темы 122011700267-5).

Ответственный за переписку: Щёголева Любовь Станиславовна, адрес: 163000, г. Архангельск, просп. Ломоносова, д. 249; e-mail: shchegoleva60@mail.ru

Для цитирования: Поповская Е.В., Щёголева Л.С., Филиппова О.Е., Шашкова Е.Ю., Сергеева Т.Б. Состояние клеточного иммунитета у мужчин г. Архангельска с поражением мозга, вызванным употреблением психоактивных веществ // Журн. мед.-биол. исследований. 2021. Т. 10, № 4. С. 329–337. DOI: 10.37482/2687-1491-Z121

цитотоксических клеток CD8⁺ (38,1 %), клеток CD10⁺ (48,1 %), активаторов интерлейкина-2 CD25⁺ (68,8 %) на фоне лимфоцитоза (24,0 %) и высокой концентрации антигенов гистосовместимости II класса HLA-DR⁺ (65,6 %) у обследованных мужчин свидетельствуют о состоянии аллостаза и неблагоприятном прогнозе исхода энцефалопатии токсического генеза.

Ключевые слова: мужчины с наркозависимостью, отравление психоактивными веществами, токсическая энцефалопатия, психические и поведенческие расстройства (F15), иммунный статус, аллостаз, протеин S-100β.

В Российской Федерации остается напряженной эпидемиологическая ситуация, связанная с ростом числа заболеваний социального характера [1]. Заболевания данной группы представляют угрозу для общества (постановление Правительства РФ от 1 декабря 2004 года № 715). Отдельного внимания заслуживают молодые лица с заболеваниями, связанными с зависимостью от психоактивных веществ (ПАВ) (коды F10–F19 согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 года № 1443н) [2, 3]. На данный момент в литературе широко представлены сведения в основном о диагностике, клинической картине, способах лечения таких заболеваний [4, 5], их профилактике и способах реабилитации зависимых лиц [6–10], включая социально-психологическую поддержку семьи, скорейшее восстановление трудоспособности пострадавшего и др. Однако имеющиеся многочисленные исследования практически не содержат иммунологической составляющей.

Выяснение характера адаптивного иммунного ответа на воздействие ПАВ с поражением мозга токсического генеза тяжелой степени необходимо для профилактики осложнений токсической энцефалопатии, прогноза исхода отравления ПАВ, в т. ч. запрещенными законодательством РФ.

Цель работы – оценить состояние иммунного гомеостаза у лиц с поражением мозга токсического генеза (вызванным приемом ПАВ).

Материалы и методы. В период 2018–2022 годов обследованы 83 человека мужского пола в возрасте 20–40 лет с токсическим повреждением головного мозга, поступившие в Первую городскую клиническую больницу им.

Е.Е. Волосевич (г. Архангельск) по скорой помощи с диагнозом «отравление ПАВ» (преимущественно стимуляторами, запрещенными для употребления в РФ). Из анамнеза известно, что все эти люди ранее неоднократно доставлялись в состоянии наркотического опьянения и страдали наркотической зависимостью. Пациенты характеризовались нарушением сознания до сопора и комы (10–3 балла по шкале комы Глазго (ШКГ)) и госпитализировались в отделение реанимации и интенсивной терапии, иной генез поражения головного мозга исключался клинически и по данным спиральной компьютерной томографии.

Комплекс иммунологического обследования людей включал изучение содержания в периферической крови протеина S-100β, лейкоцитов, лимфоцитов и их фенотипов (CD3⁺, CD4⁺, CD5⁺, CD8⁺, CD10⁺, CD16⁺, CD25⁺, CD71⁺, CD95⁺, HLA-DR⁺). Кровь для исследования брали из локтевой вены в объеме 6 мл при госпитализации. Обследование проводили с письменного согласия родственников/представителей респондентов с соблюдением основных норм биомедицинской этики в соответствии с документом «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации 1964 года).

Иммунологический анализ крови выполняли в лаборатории физиологии иммунокомпетентных клеток Федерального исследовательского центра комплексного изучения Арктики Уральского отделения РАН. Содержание протеина S-100β определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом, основанным на исполь-

зовании двух видов мышинных моноклональных антител, специфически распознающих два разных эпитопа молекулы S-100β. Абсолютное содержание субпопуляций Т-лимфоцитов устанавливали методом непрямой иммунопероксидазной реакции с применением моноклональных антител («МедБиоСпектр», Москва) на препаратах лимфоцитов типа «высушенная капля», подсчет проводили на микроскопе Nikon Eclipse 50i.

Результаты исследования обрабатывали статистически с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel MX и Statistica 6.0 (StatSoft, США). Данные представляли как среднюю арифметическую и ошибку средней ($M \pm m$).

Распространенность дисбалансов иммунологических показателей определяли по частоте

регистрации повышенных и пониженных их значений относительно нормативных пределов физиологических колебаний (в процентах).

Проводили корреляционный анализ с вычислением непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r) и оценкой его достоверности (p). Статистическая достоверность присваивалась при $p < 0,05$.

Результаты. В качестве лабораторного объективного маркера факта и степени повреждения мозговой ткани использовался уровень протеина S-100β в венозной крови. Средний уровень протеина S-100β у лиц с тяжелой степенью отравления ПАВ составил $217,3 \pm 0,03$ нг/л, при этом повышенные значения регистрировались в 89,0 % случаев (см. таблицу).

**ИММУННЫЙ СТАТУС МУЖЧИН г. АРХАНГЕЛЬСКА
В ВОЗРАСТЕ 20–40 лет ($n = 83$) С ТОКСИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ,
ВЫЗВАННОЙ ПРИЕМОМ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ
IMMUNE STATUS OF 20–40-YEAR-OLD MEN ($n = 83$)
WITH TOXIC ENCEPHALOPATHY DUE TO PSYCHOACTIVE SUBSTANCE USE
LIVING IN ARKHANGELSK**

Вид клеток или вещество	Уровень в крови ($M \pm m$), $\cdot 10^9$ кл/л	Частота регистрации дисбалансов, %	
		дефицит	избыток
Лейкоциты	$11,44 \pm 0,01$	11,5	57,7
Лимфоциты	$8,93 \pm 0,03$	–	24,0
Малые лимфоциты	25,00*	–	76,0
Моноциты	$2,30 \pm 0,02$	–	85,7
Нейтрофилы	$5,60 \pm 0,02$	–	15,4
CD3 ⁺	$1,26 \pm 0,02$	31,0	20,7
CD4 ⁺	$1,43 \pm 0,06$	48,4	16,1
CD5 ⁺	$1,48 \pm 0,01$	86,7	–
CD8 ⁺	$1,56 \pm 0,03$	–	38,1
CD10 ⁺	$1,82 \pm 0,04$	–	48,1
CD16 ⁺	$0,85 \pm 0,06$	24,2	18,2
CD25 ⁺	$0,87 \pm 0,05$	12,5	68,8
CD71 ⁺	$1,10 \pm 0,03$	71,0	16,1
CD95 ⁺	$1,11 \pm 0,05$	–	100,0
HLA-DR ⁺	$1,02 \pm 0,03$	15,6	65,6
S-100β	$217,3 \pm 0,03^{**}$	–	89,0

Примечание: * – в процентах; ** – в нанogramмах на литр.

У обследуемых лиц, поступивших с отравлением ПАВ, выявлены повышенные уровни лейкоцитов ($11,44 \pm 0,01 \cdot 10^9$ кл/л), нейтрофилов ($5,60 \pm 0,02 \cdot 10^9$ кл/л) и моноцитов ($2,30 \pm 0,02 \cdot 10^9$ кл/л). Средний уровень лимфоцитов равнялся $8,93 \pm 0,03 \cdot 10^9$ кл/л.

Средние уровни содержания зрелых функционально активных клеток ($CD3^+$) и клеток с маркером $CD5^+$ находились в пределах физиологической нормы ($1,26 \pm 0,02 \cdot 10^9$ кл/л и $1,48 \pm 0,01 \cdot 10^9$ кл/л соответственно).

Показатель $CD10^+$, отражающий уровень лимфопротиферации, в группе мужчин с токсической энцефалопатией 20–40 лет имел повышенное значение и в среднем составил $1,82 \pm 0,04 \cdot 10^9$ кл/л.

Среднее содержание хелперов-индукторов ($CD4^+$) у обследуемых лиц оказалось крайне велико ($1,43 \pm 0,06 \cdot 10^9$ кл/л), концентрация Т-супрессоров ($CD8^+$) – выше содержания хелперов-индукторов ($1,56 \pm 0,03 \cdot 10^9$ кл/л). Исходя из полученных данных, хелперно-супрессорное соотношение ($CD4/CD8$) составило 0,92, что более чем в 2 раза ниже нормы за счет выраженной иммуносупрессии.

У мужчин с отравлением ПАВ тяжелой степени выявлены умеренно повышенные концентрации нормальных киллеров ($CD16^+$) и клеток с рецепторами к интерлейкину-2 ($CD25^+$) – $0,85 \pm 0,06 \cdot 10^9$ кл/л и $0,87 \pm 0,05 \cdot 10^9$ кл/л соответственно.

Аналогичная ситуация установлена в отношении клеток с рецепторами к трансферрину ($CD71^+$), клеток с рецепторами $CD95^+$, отражающих уровень активности апоптоза, и клеток, демонстрирующих уровень антигенной гистосовместимости II класса HLA-DR⁺: их концентрации превышали физиологические нормы в 2 раза и составили $1,10 \pm 0,03 \cdot 10^9$ кл/л, $1,11 \pm 0,05 \cdot 10^9$ кл/л и $1,02 \pm 0,03 \cdot 10^9$ кл/л соответственно.

Обсуждение. Среди 83 мужчин, экстренно доставленных в Первую городскую клиническую больницу им. Е.Е. Волосевич г. Архангельска с отравлением ПАВ тяжелой степени, 76 обследуемых признались в систематическом употреблении ПАВ на протяжении не менее 6 лет.

Проведенное уникальное комплексное иммунологическое обследование молодых мужчин с токсической энцефалопатией показало, что максимальный уровень протеина S-100β в крови ($574,1$ нг/л) был характерен для пациента 24 лет, с 16 лет страдающего наркоманией, алкоголизмом, токсикоманией и доставленного в тяжелом наркотическом опьянении, с комой 2-й степени (5 баллов по ШКГ). В предыдущем нашем исследовании наибольшее содержание протеина S-100β было выявлено при тяжелой черепно-мозговой травме – $690,4$ нг/л (пациент доставлен в крайне тяжелом состоянии, после клинической смерти, сердечно-легочной реанимации в течение 20 мин, 3 балла по ШКГ) [11]. Следовательно, при токсическом поражении головного мозга повреждение на клеточном уровне оказывается не менее сильным, чем при механической черепно-мозговой травме.

Лейкоцитоз у пострадавших регистрировался в 5 раз чаще, чем дефицит лейкоцитов (соответственно в 57,7 и 11,5 % случаев). Важно отметить, что у 15,4 % пациентов установлены повышенные концентрации нейтрофилов, при этом их дефицит не выявлен ни в одном случае.

У 85,7 % обследуемых мужчин средняя концентрация моноцитов оказалась почти в 4 раза выше физиологических пределов содержания указанных клеток.

Анализ частоты дисбалансов в содержании лимфоцитов показал аналогичные результаты: в 24,0 % случаев отмечался лимфоцитоз, тогда как лимфопений зарегистрировано не было.

Представляло интерес выяснить, чем обеспечивается лейкоцитоз и лимфоцитоз у пострадавших при выраженном дефиците отдельных лимфоидных субпопуляций, таких как зрелые функционально активные лимфоциты $CD3^+$ (31,0 % случаев), Т-хелперы $CD4^+$ (48,4 %), общая популяция Т-клеток $CD5^+$ (86,7 %), нормальные киллеры $CD16^+$ (24,2 %) и лимфоциты с рецепторами к трансферрину $CD71^+$ (71,0 %). Повышенные значения $CD10^+$ отмечены в 48,1 % случаев, низких уровней активности лимфопротиферации не зафиксировано.

Известно, что малые лимфоциты рециркулируют из тканей в лимфоидные органы с

информацией об антигене, который формируется под влиянием продуктов, поступивших в организм [12, с. 147–148; 13]. Выявлено, что в 76,0 % случаев у обследуемых мужчин количество малых лимфоцитов составило 25,0 % (при норме от 12,0 до 15,0 %) на фоне повышенного содержания моноцитов (см. *таблицу*). Среди обследуемых нейтропения не обнаружена ни у одного пациента, напротив, повышенное содержание нейтрофилов определено у 15,4 % человек. Следует предположить, что перераспределение нейтрофилов в сосудистом русле является пусковым механизмом изменения соотношения депонированного капиллярного пула и циркулирующей части из капилляров в ткани при воздействии повышенных нагрузок, невротических состояниях [14, 15] и, возможно, под влиянием ПАВ. Широкое распространение лейкоцитоза среди обследуемых с энцефалопатией головного мозга токсического генеза (57,70 % случаев) свидетельствует об интенсивной миграции лейкоцитов из капилляров в ткани; выход лейкоцитов в ткани приводит к изменению соотношения циркулирующего и депонирующего пулов, что, вероятно, является главным сигналом для реакций изменения гемодинамики. Кроме того, относительная доля активированных лимфоцитов, которые в первую очередь выходят из депо (CD25⁺), составила 7,60 % при лейкоцитозе и 9,74 % – при лимфоцитозе, следовательно, уровень активированных лимфоцитов не объясняет ни лейкоцитоз, ни лимфоцитоз. Аналогичная ситуация с иммунокомпетентными клетками, подвергшимися апоптозу (CD95⁺), удельный вес которых составил 9,78 и 12,44 % соответственно.

Иными словами, такие реакции, как лейкоцитоз и лимфоцитоз, у пациентов с отравлением ПАВ тяжелой степени обеспечиваются: в первом случае – высоким удельным весом лимфоцитов (78,05 %), моноцитов (20,10 %) и нейтрофилов (1,85 %), что подтверждается жесткой корреляционной взаимосвязью ($r = 0,89$, $p < 0,001$); во втором случае – высоким удельным весом малых лимфоцитов (45,76 %) и цитотоксических лимфоцитов (CD8⁺ – 17,46 %; CD10⁺ – 20,36 %) в 57,7 и 24,0 % соответственно ($r = 0,85$, $p < 0,001$).

Важно отметить, что в 20,7 % случаев выявлен факт значительного увеличения концентраций дифференцированных клеток с маркером CD3⁺, при этом их дефицит установлен у 31,0 % пациентов. По многолетним данным коллектива лаборатории (2002–2022 годы), повышенные значения указанного параметра встречались не более чем в 3 % случаев у лиц с тяжелой степенью механической черепно-мозговой травмы, исход которой оказался благоприятным. Следовательно, повышенные уровни зрелых функционально активных Т-клеток при тяжелом токсическом поражении головного мозга могут служить признаком благоприятного исхода травмы.

В 86,7 % случаев среди лиц с отравлением ПАВ отмечался выраженный дефицит содержания всей Т-клеточной популяции (CD5⁺).

Повышенные концентрации клеток CD10⁺, отражающих уровень лимфопролиферации, отмечены в 28,1 % случаев. Дефицит Т-хелперов/индукторов (CD4⁺) зарегистрирован в 48,4 % случаев, в то же время повышенные их уровни отмечены у 16,1 % обследуемых.

Стоит отметить, что крайне высокий уровень в периферической крови цитотоксических клеток (CD8⁺), в 3,9 раза превышающий физиологические пределы содержания супрессоров/киллеров ($(0,2–0,4) \cdot 10^9$ кл/л), выявлен у 28,1 % пациентов. Исходя из полученных данных, хелперно-супрессорное соотношение (CD4/CD8) у обследуемых мужчин составило 0,92, что более чем в 2 раза ниже нормы за счет выраженной иммуносупрессии. Выявленное в результате исследования повышение уровней цитотоксических лимфоцитов CD8⁺ (более $0,40 \cdot 10^9$ кл/л), клеток с рецепторами к трансферрину CD71⁺ и антигенами гистосовместимости II класса HLA-DR⁺ (более $0,50 \cdot 10^9$ кл/л) ассоциируется с формированием выраженного иммунного дисбаланса, прогнозирует высокую вероятность развития вторичного иммунодефицита у обследованных лиц с тяжелым отравлением ПАВ и может быть использовано как предиктор неблагоприятного исхода энцефалопатии в комплексной оценке здоровья.

Концентрации нормальных киллеров (CD16⁺) у мужчин с отравлением ПАВ превы-

шали нормальные значения в 2 раза в 18,2 % случаев. Крайне высокие концентрации клеток с рецепторами к интерлейкину-2 (CD25⁺) регистрировались у 68,8 % лиц (более $1,00 \pm 0,09 \times 10^9$ кл/л), и только у 12,5 % лиц отмечалось низкое содержание указанных клеток.

Уровень содержания клеток с рецепторами к трансферрину (CD71⁺) в 1,37 раза превышал норму у 16,1 % молодых мужчин с токсической энцефалопатией. Однако нельзя не отметить, что пониженные значения регистрировались в 71,0 % случаев.

Анализ показал, что уровень активности апоптоза (по уровню CD95⁺) превышал физиологическую норму в 2,2 раза в 100,0 % случаев. Возрастание концентрации клеток с рецепторами HLA-DR⁺ выявлено в 65,6 % случаев, в то время как его дефицит зафиксирован только в 15,6 % случаев. Подобная ситуация с отсутствием адекватной ответной иммунной реакции соответствует состоянию аллостаза [16–18].

Полученные нами данные позволили выделить основные этапы механизма адаптивных иммунных реакций при тяжелом отравлении ПАВ: 1) интенсивная миграция лейкоцитов и лимфоцитов из капилляров в ткани, меняющая соотношение циркулирующего и депонирующего пулов, что, вероятно, является главным сигналом для реакций изменения гемодинамики; 2) активизация клеточно-опосредованной цитотоксичности (CD8⁺, CD16⁺) на фоне ускорения регенерации клеток (CD10⁺) и тканевой гипоксии (CD71⁺). Установленные в исследовании этапы механизма иммунных реакций у обследованных лиц рекомендуется использовать при прогнозе состояния здоровья и исхода отравления ПАВ, в разработке профилактических мер в отношении зависимости от ПАВ, что значительно увеличит эффективность уси-

лий по снижению напряжения в обществе от социально значимых заболеваний этой группы.

Проведенное исследование позволило сделать следующие выводы:

1. У мужчин г. Архангельска в возрасте 20–40 лет с токсической энцефалопатией, вызванной приемом ПАВ, зарегистрирован выраженный дефицит дифференцированных Т-лимфоцитов (CD3⁺; 31,0 % случаев), хелперов-индукторов (CD4⁺; 48,4 %), клеток CD5⁺ (86,7 %), CD16⁺ (24,2 %), CD71⁺ (71,0 %), что свидетельствует не только о сокращении резервного пула лимфоидных популяций, но и о возможной тканевой гипоксии и, возможно, формировании аутоиммунных реакций.

2. Крайне высокая активность апоптоза, отражаемая маркером CD95⁺ (100,0 % случаев), высокая цитотоксическая активность (по уровню CD8⁺; 38,1 % случаев) на фоне дефицита пула клеток CD5⁺ (86,7 % случаев) и CD4⁺ (48,4 % случаев) косвенно свидетельствуют не только о напряжении адаптивного клеточного иммунитета обследуемых лиц, но и о срыве резервных возможностей иммунного гомеостаза, способствуют развитию вторичного иммунодефицита.

3. У молодых мужчин с поражением мозга токсического генеза выявлены опасно высокие концентрации иммунокомпетентных клеток, отражающих цитотоксическую иммуносупрессию (CD8⁺; 38,1 %), уровни лимфопролиферации (CD10⁺; 48,1 %), увеличенная цитокиновая активность (CD25⁺; 68,8 %) на фоне высокой концентрации антигенов гистосовместимости II класса (HLA-DR⁺; 65,6 %), что свидетельствует о состоянии аллостаза, чередом сокращением резервных возможностей иммунного гомеостаза, и неблагоприятном прогнозе исхода токсической энцефалопатии.

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. *Белишева Н.К., Петров В.Н.* Проблема здоровья населения в свете реализации стратегии развития Арктической зоны Российской Федерации // Тр. Кольск. науч. центра РАН. 2013. № 6(19). С. 152–173.
2. *Skryabin V.Yu., Vinnikova M.A., Ezhkova E.V., Titkov M.S., Bulatova R.A.* Atypical Antipsychotics in Treatment of Patients with a Dual Diagnosis of Schizophrenia Spectrum Disorders and Substance Use Disorders: The Results of a Randomized Comparative Study // J. Addict. Dis. 2021. Vol. 39, № 4. P. 513–525. DOI: [10.1080/10550887.2021.1905589](https://doi.org/10.1080/10550887.2021.1905589)

3. Starzer M.S.K., Nordentoft M., Hjorthøj C. Rates and Predictors of Conversion to Schizophrenia or Bipolar Disorder Following Substance-Induced Psychosis // *Am. J. Psychiatry*. 2018. Vol. 175, № 4. P. 343–350.
4. Зиновьева О.Е., Ващенко Н.В., Мозговая О.Е., Янакаева Т.А., Емельянова А.Ю. Поражение нервной системы при алкогольной болезни // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019. Т. 11, № 2S. С. 83–88. DOI: [10.14412/2074-2711-2019-2S-83-88](https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-2S-83-88)
5. Винникова М.А., Ежкова Е.В., Булатова Р.А. Терапевтические стратегии модификационной профилактики при синдроме зависимости, вызванном сочетанным употреблением психоактивных веществ: обзор данных литературы // *Профилактика. медицина*. 2018. № 2. С. 61–67. DOI: [10.17116/profmed201821261-67](https://doi.org/10.17116/profmed201821261-67)
6. Day A.M., Metrik J., Spillane N.S., Kahler C.W. Working Memory and Impulsivity Predict Marijuana-Related Problems Among Frequent Users // *Drug Alcohol. Depend.* 2013. Vol. 131, № 1-2. P. 171–174. DOI: [10.1016/j.drugalcdep.2012.12.016](https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.12.016)
7. Hooper S.R., Woolley D., De Bellis M.D. Intellectual, Neurocognitive, and Academic Achievement in Abstinent Adolescents with Cannabis Use Disorder // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2014. Vol. 231, № 8. P. 1467–1477. DOI: [10.1007/s00213-014-3463-z](https://doi.org/10.1007/s00213-014-3463-z)
8. Meier M.H., Caspi A., Ambler A., Harrington H., Houts R., Keefe R.S., McDonald K., Ward A., Poulton R., Moffitt T.E. Persistent Cannabis Users Show Neuropsychological Decline from Childhood to Midlife // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2012. Vol. 109, № 40. P. E2657–E2664. DOI: [10.1073/pnas.1206820109](https://doi.org/10.1073/pnas.1206820109)
9. Thames A.D., Arbid N., Gayegh P. Cannabis Use and Neurocognitive Functioning in a Non-Clinical Sample of Users // *Addict. Behav.* 2014. Vol. 39, № 5. P. 994–999. DOI: [10.1016/j.addbeh.2014.01.019](https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2014.01.019)
10. Tiwari J., Bajpai K., Gupta G., Sharma R., Verma R.K., Dua K. Tetrahydrocannabinol: A Drug of Interest // *Panminerva Med.* 2018. Vol. 60, № 4. P. 228–230. DOI: [10.23736/S0031-0808.18.03468-7](https://doi.org/10.23736/S0031-0808.18.03468-7)
11. Поповская Е.В., Щёголева Л.С., Шашкова Е.Ю., Порохин В.Г. Иммуные реакции при черепно-мозговых травмах у мужчин-северян трудоспособного возраста // *Вестн. Сев. (Арктич.) федер. ун-та. Сер.: Мед.-биол. науки*. 2016. № 2. С. 102–109. DOI: [10.17238/issn2308-3174.2016.2.102](https://doi.org/10.17238/issn2308-3174.2016.2.102)
12. Добродеева Л.К., Штаборов В.А., Меньшикова Е.А., Добродеев К.Г. Активность иммунных реакций в зависимости от характера питания и состояния органов желудочно-кишечного тракта. Екатеринбург: УрО РАН, 2018. 171 с.
13. Miron N., Cristea V. Enterocytes: Active Cells in Tolerance to Food and Microbial Antigens in the Gut // *Clin. Exp. Immunol.* 2012. Vol. 167, № 3. P. 405–412. DOI: [10.1111/j.1365-2249.2011.04523.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2011.04523.x)
14. Добродеева Л.К., Патракеева В.П. Влияние миграционных и пролиферативных процессов лимфоцитов на состояние иммунного фона человека, проживающего в условиях высоких широт. Екатеринбург: УрО РАН, 2018. 203 с.
15. Battistella G., Fornari E., Thomas A., Mall J.-F., Chtioui H., Appenzeller M., Annoni J.-M., Favrat B., Maeder P., Giroud C. Weed or Wheel! fMRI, Behavioural, and Toxicological Investigations of How Cannabis Smoking Affects Skills Necessary for Driving // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, № 1. Art. № e52545. DOI: [10.1371/journal.pone.0052545](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052545)
16. Аммосова Е.П., Климова Т.М., Федоров А.И., Балтахинова М.Е., Захарова Р.Н. Поиск ассоциации полиморфных маркеров PRO12ALA гена PPAR γ 2 с метаболическими нарушениями у коренного населения Якутии // *Якут. мед. журн.* 2020. № 3(71). С. 111–114. DOI: [10.25789/YMJ.2020.71.28](https://doi.org/10.25789/YMJ.2020.71.28)
17. Щёголева Л.С., Сергеева Т.Б., Шашкова Е.Ю., Филиппова О.Е. Иммуный гомеостаз у кочующего и оседлого населения Европейского Севера России. Архангельск: ИФПА УрО РАН, 2016. 102 с.
18. Николаев В.И., Хегай М.Д., Денисенко Н.П., Денисенко М.Д., Белогурова Е.А., Будникова И.В., Сибилев О.П., Горнушкина Е.Ю., Булгакова О.С. Оценка состояния аллостаза студентов медицинского вуза под воздействием музыки // *Международ. журн. эксперим. образования*. 2016. № 4-3. С. 524.

References

1. Belisheva N.K., Petrov V.N. Problema zdorov'ya naseleniya v svete realizatsii strategii razvitiya Arkticheskoy zony Rossiyskoy Federatsii [The Murmansk Region's Population Health When Implementing the Strategy of the Development of the Russian Federation's Arctic Zone]. *Trudy Kol'skogo nauchnogo tsentra RAN*, 2013, no. 6, pp. 152–173.
2. Skryabin V.Yu., Vinnikova M.A., Ezhkova E.V., Titkov M.S., Bulatova R.A. Atypical Antipsychotics in Treatment of Patients with a Dual Diagnosis of Schizophrenia Spectrum Disorders and Substance Use Disorders: The Results of a Randomized Comparative Study. *J. Addict. Dis.*, 2021, vol. 39, no. 4, pp. 513–525. DOI: [10.1080/10550887.2021.1905589](https://doi.org/10.1080/10550887.2021.1905589)

3. Starzer M.S.K., Nordentoft M., Hjorthøj C. Rates and Predictors of Conversion to Schizophrenia or Bipolar Disorder Following Substance-Induced Psychosis. *Am. J. Psychiatry*, 2018, vol. 175, no. 4, pp. 343–350. DOI: [10.1176/appi.ajp.2017.17020223](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17020223)
4. Zinov'eva O.E., Vashchenko N.V., Mozgovaya O.E., Yanakaeva T.A., Emel'yanova A.Yu. Nervous System Injury in Alcoholic Disease. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*, 2019, vol. 11, suppl. 2, pp. 83–88 (in Russ.). DOI: [10.14412/2074-2711-2019-2S-83-88](https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-2S-83-88)
5. Vinnikova M.A., Ezhkova E.V., Bulatova R.A. Terapevticheskie strategii modifikatsionnoy profilaktiki pri sindrome zavisimosti, vyzvannom sochetannym upotrebleniem psikhoaktivnykh veshchestv: obzor dannykh literatury [Therapeutic Strategies for Modification Prevention in Polydrug Abuse: A Review of Literature Data]. *Profilakticheskaya meditsina*, 2018, no. 2, pp. 61–67. DOI: [10.17116/profmed201821261-67](https://doi.org/10.17116/profmed201821261-67)
6. Day A.M., Metrik J., Spillane N.S., Kahler C.W. Working Memory and Impulsivity Predict Marijuana-Related Problems Among Frequent Users. *Drug Alcohol Depend.*, 2013, vol. 131, no. 1-2, pp. 171–174. DOI: [10.1016/j.drugalcdep.2012.12.016](https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.12.016)
7. Hooper S.R., Woolley D., De Bellis M.D. Intellectual, Neurocognitive, and Academic Achievement in Abstinent Adolescents with Cannabis Use Disorder. *Psychopharmacology (Berl.)*, 2014, vol. 231, no. 8, pp. 1467–1477. DOI: [10.1007/s00213-014-3463-z](https://doi.org/10.1007/s00213-014-3463-z)
8. Meier M.H., Caspi A., Ambler A., Harrington H., Houts R., Keefe R.S., McDonald K., Ward A., Poulton R., Moffitt T.E. Persistent Cannabis Users Show Neuropsychological Decline from Childhood to Midlife. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2012, vol. 109, no. 40, pp. E2657–E2664. DOI: [10.1073/pnas.1206820109](https://doi.org/10.1073/pnas.1206820109)
9. Thames A.D., Arbid N., Gayegh P. Cannabis Use and Neurocognitive Functioning in a Non-Clinical Sample of Users. *Addict. Behav.*, 2014, vol. 39, no. 5, pp. 994–999. DOI: [10.1016/j.addbeh.2014.01.019](https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2014.01.019)
10. Tiwari J., Bajpai K., Gupta G., Sharma R., Verma R.K., Dua K. Tetrahydrocannabinol: A Drug of Interest. *Panminerva Med.*, 2018, vol. 60, no. 4, pp. 228–230. DOI: [10.23736/S0031-0808.18.03468-7](https://doi.org/10.23736/S0031-0808.18.03468-7)
11. Popovskaya E.V., Shchegoleva L.S., Shashkova E.Yu., Porokhin V.G. Immunnye reaktsii pri cherepno-mozgovykh travmakh u muzhchin-severyan trudospobnogo vozrasta [Immune Response at Traumatic Brain Injuries in Working-Age Men Living in the North]. *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta. Ser.: Mediko-biologicheskie nauki*, 2016, no. 2, pp. 102–109. DOI: [10.17238/issn2308-3174.2016.2.102](https://doi.org/10.17238/issn2308-3174.2016.2.102)
12. Dobrodeeva L.K., Shtaborov V.A., Men'shikova E.A., Dobrodeev K.G. Aktivnost' immunnykh reaktsiy v zavisimosti ot kharaktera pitaniya i sostoyaniya organov zheludochno-kishechnogo trakta [The Activity of Immune Reactions Depending on the Type of Diet and the State of the Organs of the Gastrointestinal Tract]. Yekaterinburg, 2018. 171 p.
13. Miron N., Cristea V. Enterocytes: Active Cells in Tolerance to Food and Microbial Antigens in the Gut. *Clin. Exp. Immunol.*, 2012, vol. 167, no. 3, pp. 405–412. DOI: [10.1111/j.1365-2249.2011.04523.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2011.04523.x)
14. Dobrodeeva L.K., Patrakeeva V.P. Vliyaniye migratsionnykh i proliferativnykh protsessov limfotsitov na sostoyaniye immunnogo fona cheloveka, prozhivayushchego v usloviyakh vysokikh shirot [The Influence of Migration and Proliferative Processes in Lymphocytes on the Immune System of People Living in High Latitudes]. Yekaterinburg, 2018. 203 p.
15. Battistella G., Fornari E., Thomas A., Mall J.-F., Chtioui H., Appenzeller M., Annoni J.-M., Favrat B., Maeder P., Giroud C. Weed or Wheel! fMRI, Behavioural, and Toxicological Investigations of How Cannabis Smoking Affects Skills Necessary for Driving. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 1, pp. 525–545. Art. no. e52545. DOI: [10.1371/journal.pone.0052545](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052545)
16. Ammosova E.P., Klimova T.M., Fedorov A.I., Baltakhinova M.E., Zakharova R.N. Poisk assotsiatsii polimorfnykh markerov PRO12ALA gena PPAR γ 2 s metabolicheskimi narusheniyami u korennoogo naseleniya Yakutii [Researching Connections of PRO12Ala Polymorphic Markers of the PPAR γ 2 Gene with Metabolic Disorders in Yakutia's Indigenous Population]. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal*, 2020, no. 3, pp. 111–114. DOI: [10.25789/YMJ.2020.71.28](https://doi.org/10.25789/YMJ.2020.71.28)
17. Shchegoleva L.S., Sergeeva T.B., Shashkova E.Yu., Filippova O.E. Immunnyy gomeostaz u kochuyushchego i osedlogo naseleniya Evropeyskogo Severa Rossii [Immune Homeostasis in the Nomadic and the Settled Populations of the European North of Russia]. Arkhangelsk, 2016. 102 p.
18. Nikolaev V.I., Khegay M.D., Denisenko N.P., Denisenko M.D., Belogurova E.A., Budnikova I.V., Sibilev O.P., Gornushkina E.Yu., Bulgakova O.S. Otsenka sostoyaniya allostaza studentov meditsinskogo vuza pod vozdeystviem muzyki [Assessment of the State of Allostasis in Medical Students Under the Influence of Music]. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya*, 2016, no. 4-3, p. 524.

DOI: 10.37482/2687-1491-Z121

*Ekaterina V. Popovskaya** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6306-1068>

*Lyubov' S. Shchegoleva** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4900-4021>

*Oksana E. Filippova** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6117-0562>

*Elizaveta Yu. Shashkova** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1735-6690>

*Tat'yana B. Sergeeva** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0745-3099>

*N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research
of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences
(Arkhangelsk, Russian Federation)

CELLULAR IMMUNITY IN MEN WITH BRAIN DAMAGE CAUSED BY PSYCHOACTIVE SUBSTANCE USE LIVING IN ARKHANGELSK

Currently, the growth in the number of social diseases in the Russian Federation is quite high, especially in disorders due to the use of psychoactive substances (PAS). Numerous studies fail to include the immunological component, focusing instead on the diagnosis of PAS poisoning, clinical picture, treatment, prevention and rehabilitation of addicts. A comprehensive immunological examination of patients with severe PAS poisoning will allow us to predict the course and complications of the disease, as well as to determine an appropriate therapy. The **purpose** of this article was to assess the state of immune homeostasis in individuals with toxic brain damage. **Materials and methods.** The study involved 83 men aged 20–40 years with severe PAS poisoning admitted to City Clinical Hospital No. 1 named after E.E. Volosevich (Arkhangelsk, Russia). The immunological examination included determining the content of leukocytes, lymphocytes and their phenotypes CD3⁺, CD4⁺, CD5⁺, CD8⁺, CD10⁺, CD16⁺, CD25⁺, CD71⁺, CD95⁺ and HLA-DR⁺ as well as the level of S-100 β protein in the peripheral blood. **Results.** Men with toxic encephalopathy aged 20–40 years showed a pronounced deficiency of: CD3⁺ differentiated lymphocytes in 31.0 %, CD4⁺ helpers in 48.4 %, CD5⁺ T-cell population in 86.7 %, CD16⁺ natural killers in 24.2 %, and cells with CD71⁺ transferrin receptors in 71.0 % of cases. In addition, we revealed an extremely high activity of CD95⁺ apoptosis in 100.0 % and cytotoxic activity of CD8⁺ in 38.1 % of cases. Dangerously high concentrations of S-100 β protein (89.0 % of cases), cytotoxic CD8⁺ cells (38.1 %), CD10⁺ cells (48.1 %) and CD25⁺ interleukin-2 activators (68.8 %) against the background of lymphocytosis (24.0 %) and high concentration of HLA-DR⁺ class II histocompatibility antigens (65.6 %) in the examined men indicate a state of allostasis and an unfavourable prognosis for toxic brain injury.

Keywords: men with drug addiction, psychoactive substance poisoning, toxic encephalopathy, mental and behavioural disorders (F15), immune status, allostasis, S-100 β protein.

Received 21 June 2022

Accepted 25 September 2022

Published 16 November 2022

Поступила 21.06.2022

Принята 25.09.2022

Опубликована 16.11.2022

Corresponding author: Lyubov' Shchegoleva, address: prosp. Lomonosova 249, Arkhangelsk, 163000, Russian Federation; e-mail: shchegoleva60@mail.ru

For citation: Popovskaya E.V., Shchegoleva L.S., Filippova O.E., Shashkova E.Yu., Sergeeva T.B. Cellular Immunity in Men with Brain Damage Caused by Psychoactive Substance Use Living in Arkhangelsk. *Journal of Medical and Biological Research*, 2022, vol. 10, no. 4, pp. 329–337. DOI: 10.37482/2687-1491-Z121