

# Роль мелатонина в патогенезе алкогольной зависимости у крыс, переживших сепарацию от матери

С.С. Пюрвеев<sup>1</sup>, Т.В. Брус<sup>1</sup>, А.Г. Васильев<sup>1</sup>, А.А. Лебедев<sup>2,3</sup>,  
Н.С. Деданишвили<sup>1</sup>, А.М. Помигалова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный институт психологии и социальной работы

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский университет технологий управления и экономики

## The role of melatonin in the pathogenesis of alcohol dependence in rats that survived separation from their mother

S. Pyurveev<sup>1</sup>, T. Brus<sup>1</sup>, A. Vasiliev<sup>1</sup>, A. Lebedev<sup>2,3</sup>,  
N. Dedanishvili<sup>1</sup>, A. Pomigalova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University

<sup>2</sup>St. Petersburg State Institute of Psychology and Social Work

<sup>3</sup>St. Petersburg University of Management Technologies and Economics

© Коллектив авторов, 2023 г.

### Резюме

Хроническое употребление алкоголя является ведущей причиной хронических заболеваний. В настоящее время в популяции возрастает частота как алкогольной зависимости, так и последствий хронического употребления алкоголя. По данным литературы одной из основных причин алкогольной зависимости является стрессорное воздействие на организм.

Мелатонин как гормон с большим количеством биологических эффектов играет существенную роль в нормализации послестрессового состояния организма. Это в первую очередь обусловлено его влиянием на нейромедиаторные системы и воздействием на синхронизацию циркадианных ритмов. Воздействуя одновременно на иммунную и нейроэндокринную системы, мелатонин оптимизирует гомеостаз и повышает резистентность к стрессу.

Целью настоящего исследования было изучение влияния мелатонина на развитие алкогольной зависимости у лабораторных крыс, подвергшихся стрессированию в раннем постнатальном периоде.

В эксперименте воспроизводился ранний постнатальный стресс у новорожденных лабораторных крыс, что явилось предиктором развития алкогольной зависимости у подопытных животных. Произведена фармакологическая коррекция развившейся на фоне стресса алкогольной зависимости с помощью введения мелатонина.

Пероральное и внутривенное введение мелатонина снижает добровольное потребление алкоголя в группе животных с более выраженной алкогольной зависимостью.

Перспективным представляется дальнейшее изучение клинического эффекта мелатонина в патогенезе алкогольной зависимости. Остается актуальным

вопрос, обладает ли мелатонин значимым влиянием на влечение к алкоголю и на его количество при развившейся алкогольной зависимости.

**Ключевые слова:** мелатонин, стресс, алкогольная зависимость, крысы

### Summary

Chronic alcohol consumption is the leading cause of chronic disease. Currently, both alcohol dependence and the consequences of chronic alcohol consumption are growing in the population. According to the literature, one of the main causes of alcohol dependence is the stress effect on the body. Melatonin, as a hormone with a large number of biological effects, plays an essential role in normalizing the post-stress state of the body. This is primarily due to its effect on neurotransmitter systems and the impact on the synchronization of circadian rhythms. By acting simultaneously on the immune and neuroendocrine systems, melatonin optimizes homeostasis and increases resistance to stress.

The aim of this study was to study the effect of melatonin on the development of alcohol dependence in laboratory rats exposed to stress in the early postnatal period.

The experiment reproduced early postnatal stress in newborn laboratory rats, which was a predictor of the development of alcohol dependence in experimental animals. The alcohol dependence that developed against the background of stress was pharmacologically corrected with the introduction of melatonin.

Oral and intraventricular administration of melatonin reduces voluntary alcohol consumption in a group of animals with more pronounced alcohol dependence.

Further study of the clinical effect of melatonin in the pathogenesis of alcohol dependence seems promising. The question remains whether melatonin has a significant effect on the craving for alcohol and on its amount in the developed alcohol dependence.

**Key words:** melatonin, stress, alcohol addiction, rats

### Введение

В соответствии с современными представлениями, патогенез алкогольной зависимости напрямую связан с нарушениями обмена нейромедиаторов. Мелатонин в свою очередь играет важную роль в регуляции этого обмена [1–3]. Получены достоверные данные о том, что мелатонин участвует практически во всех процессах жизнедеятельности, контролирует многие функции организма: сон, деятельность эндокринной, иммунной, нервной и сердечно-сосудистой систем [4].

Биологические эффекты мелатонина как гормона реализуются благодаря наличию специфических ядерных и мембранных рецепторов различной локализации и множества систем передачи сигнала внутри клетки. Рецепторы к мелатонину благодаря радиоиммунному анализу обнаружены в разных структурах мозга, кишечнике, яичниках и кровеносных сосудах [5–7]. Рецепторы в супрахиазматических ядрах гипоталамуса, очевидно, регулируют циркадианный ритм. Рецепторы, которые находятся в эндотелии сосудов, регулируют кардиоваскулярную функцию, оказывая дилатирующее влияние на гладкую мускулатуру сосудов, улучшая тем самым микроциркуляцию [7].

В патогенезе стресс-лимитирующей активности мелатонина существенную роль играет снижение тонуса симпатoadреналовой и гипофизарно-надпочечниковой систем. В процессе реализации стресса мелатонин стимулирует выделение эндорфинов.

Наиболее выраженной активностью и продолжительностью действия отличается  $\beta$ -эндорфин [8]. Доказана роль эпифиза в развитии депрессии [9]. Дисбаланс мелатонина выявлен при нарушениях сна, псориазе и гипертонической болезни [10].

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что мелатонин является адаптационным гормоном, который участвует в координации и синхронизации нейроиммунофизиологических процессов. Его действие проявляется в поддержании циркадианных ритмов, нормальной биоэлектрической активности мозга, регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и иммунной систем, а также антистрессорной защите организма [11, 12]. Нарушение синтеза и рецепции мелатонина — одно из звеньев патогенеза широкого круга заболеваний, сопровождающихся нейрогенными и иммунопатологическими нарушениями, в том числе алкогольной зависимости.

### Цель

Целью настоящего исследования было изучение влияния мелатонина на развитие алкогольной зависимости у лабораторных крыс, подвергшихся стрессированию в раннем постнатальном периоде.

### Материалы и методы

Исследование проведено на 30 самцах крыс линии Wistar с массой тела на момент включения в иссле-

дование  $250 \pm 10$  г, на базе научно-исследовательской лаборатории кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. Нами была осуществлена модель раннего постнатального стресса. Из питомника лабораторных животных филиала ИБХ РАН в г. Пущино (Московская область) получено 10 самок крыс линии Wistar с массой тела 250–300 г. Перед началом исследования животных изолировали в специальный бокс для прохождения 14-дневного карантина. Ежедневно к самкам подсаживали двух самцов и исследовали вагинальные мазки с целью обнаружения сперматозоидов. Их обнаружение считали нулевым днем беременности [12].

План исследования, стандартизированные операционные процедуры и сопроводительная документация прошли этическую экспертизу Локального этического комитета при ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

Из потомства самок были сформированы две экспериментальные группы: группа стрессированных крыс (группа А),  $n=15$  и контрольная (группа В),  $n=15$ .

**Моделирование раннего постнатального стресса.** Крысят ежедневно отлучали от матери со 2-го по 12-й день постнатального периода на 180 мин и далее помещали в индивидуальные пластиковые стаканчики для исключения контакта друг с другом. На 30-е сутки крысят рассаживали в пластиковые клетки по 5 особей в каждой. В опытных группах участвовали только потомки мужского пола, достигшие возраста 90 дней, массой 200–250 г. Крысята контрольной группы сепара-

рации от матери не подвергались, но содержались в тех же условиях вивария [12–14].

**Добровольная алкоголизация.** Для исследования выработки пристрастия к алкоголю использовали метод добровольной алкоголизации 10% раствором этанола с помощью «Теста двух бутылок» [12]. Каждое животное содержалось индивидуально и имело доступ к бутылкам с жидкостью. Поилки с жидкостью оставались на месте в течение 2 ч, после регистрировался объем жидкости. Во избежание формирования реакции предпочтения поилки с водой и спиртом меняли местами, после чего регистрировался объем жидкости.

**Вживление канюль в боковые желудочки мозга.** Вживление канюль в мозг экспериментальным животным проводили под золетилом-100, 50 мг/кг (Valdepharm, Франция) с использованием стереотаксического прибора [3]. Канюли из нержавеющей стали диаметром 0,2 мм вживляли униполярно в правый желудочек мозга по следующим координатам: AP=0,8 мм назад от брегмы, SD=1,4 мм латерально от сагиттального шва, H=3,8 мм от поверхности черепа согласно атласу К.Р. König и А.А. Klippel.

Канюли фиксировали на черепе животного ультрафиолетовым клеем. При введении в боковой желудочек мозга (интравентрикулярно) веществ в направляющие вставляли металлические микроканюли диаметром 100 мкм, кончик которых был на 0,2 мм длиннее направляющей (рис. 1). После операции мы давали 7 дней для восстановления животных, далее в течение 3 дней происходил хэндлинг, то есть приручение животных к рукам экспериментатора.

Введение мелатонина осуществлялось с помощью шприца типа «Гамильтон» в объеме 10 мкл через



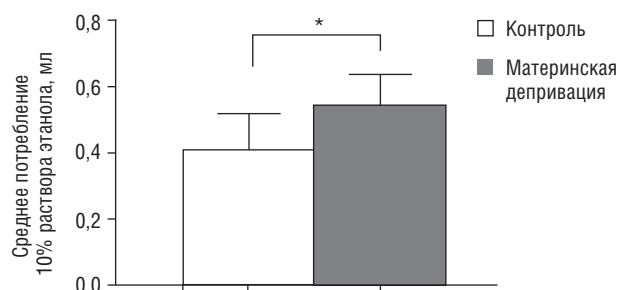
Рис. 1. Этап вживления канюль из нержавеющей стали

установленную ранее канюлю. Недостатком препарата является его форма выпуска в виде таблеток, поэтому таблетки мелатонина приходилось измельчать до порошка и смешивать с 0,9% раствором натрия хлорида в концентрации 6 мг/мл. Полученную суспензию вводили интравентрикулярно в дозировке 10 мг/кг.

**Статистическая обработка полученных материалов.** Для статистической обработки полученных количественных данных применяли пакеты программ Graph Pad Prism 8.1. Для оценки соответствия распределений случайных величин гауссовым применяли критерий нормальности Колмогорова–Смирнова. Для сравнения контрольной и экспериментальных групп использовали t-критерий Стьюдента для парных сравнений. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Реакция потребления этанола в «Тесте двух бутылок» воспроизводит физиологический путь потребления спирта. Наш эксперимент состоял из двух этапов. Задача первого этапа состояла в том, чтобы выявить индивидуальную чувствительность крыс к подкрепляющему действию предпочитаемой концентрации спирта в группах животных, подвергшихся материн-



**Рис. 2.** Средний объем потребления раствора этанола в экспериментальной и контрольной группах животных на 3-й день исследования.

**Примечание:** \* статистически значимые ( $p < 0,05$ ) различия с группой контроля

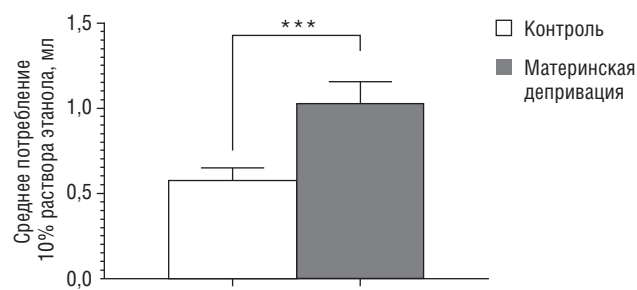
ской депривации со 2-го по 12-й день постнатального периода, и животных контрольной (интактной) группы. Задачей второго этапа было изучение влияния исследуемого препарата на потребление этанола у крыс с наиболее высокой чувствительностью к подкрепляющему действию спирта.

Результаты настоящего исследования показали, что на 1-й день исследования статистически значимых отличий в потреблении раствора этанола и воды у группы контроля и стрессированных крыс не наблюдалось.

Однако уже на 3-й день эксперимента нами были получены достоверные различия в объемах потребляемой жидкости. В группе животных, подвергшихся материнской депривации, объем потребляемого раствора этанола за период наблюдения составил  $0,57 \pm 0,065$  мл, что достоверно отличается от показателя животных контрольной (интактной) группы  $0,41 \pm 0,10$  мл ( $p < 0,05$ ) — рис. 2.

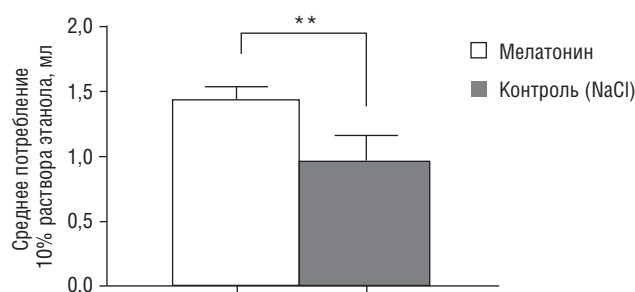
Спустя неделю наблюдений нами было обнаружено, что объем выпитого раствора этанола в группе животных, подвергшихся материнской депривации, уже составил  $1,6 \pm 0,12$  мл, тогда как у контрольной (интактной) группы —  $0,57 \pm 0,07$  мл ( $p < 0,05$ ) — рис. 3.

На втором этапе исследования из животных, подвергшихся материнской сепарации, показавших



**Рис. 3.** Средний объем потребления раствора этанола в экспериментальной и контрольной группах животных на 7-й день исследования.

**Примечание:** \*\*\* статистически значимые ( $p < 0,001$ ) различия с группой контроля



**Рис. 4.** Средний объем потребления раствора этанола в экспериментальной с интравентрикулярным введением мелатонина и контрольной с введением физиологического раствора группах животных.

**Примечание:** \*\* статистически значимые ( $p < 0,01$ ) различия с группой контроля

наиболее выраженную чувствительность к подкрепляющему эффекту этанола, сформировали две подгруппы по 7 особей: подгруппу с однократным интравентрикулярным введением мелатонина ( $n=7$ ) и подгруппу с введением 0,9% раствора натрия хлорида ( $n=7$ ).

После введения препарата объем потребляемого раствора этанола ( $0,77 \pm 0,05$  мл) был статистически меньше, чем у группы с введением 0,9% раствора натрия хлорида ( $1,24 \pm 0,03$  мл) ( $p < 0,05$ ) — рис. 4.

## Обсуждение результатов

Результаты современных исследований показывают, что стресс, перенесенный на ранних этапах онтогенеза, приводит к развитию чувствительности к подкрепляющим эффектам морфина, к развитию зависимости от морфина и сахарозы, этанола и к ингибированию эндогенной энкефалинергической системы у взрослых крыс.

Эндогенная энкефалинергическая система у млекопитающих вовлечена в формирование отношений между матерью и потомством [1, 2, 15]. Таким образом, эндогенные опиаты вызывают положительные подкрепляющие эффекты (они способствуют подходу или поведению потребления) с раннего возраста: грудное вскармливание вызывает высвобождение опиоидов у новорожденного, что позволяет ему рассматривать грудное вскармливание как средство вознаграждения и способствует установлению связей между матерью, кормлением грудью и состоянием вознаграждения [1, 15]. Сепарация матери и детеныша может привести к дисфункции активности нейропептидных систем животных, нарушению формирования ассоциаций между материнскими связями и состоянием вознаграждения.

Отделенные новорожденные крысы во взрослом возрасте проявляют повышенную восприимчивость к эффектам вознаграждения (сладкая вода, этанол) и к подкрепляющим эффектам морфина, что свидетельствует о наличии частичной церебральной дисфункции энкефалинергической системы у крыс, подвергшиеся сепарации от матери.

Мелатонин оказывает свое физиологическое действие, активируя рецепторы мелатонина 1 и 2. Целый ряд исследований показал, что мелатонин может снижать высвобождение дофамина в качестве ингибирующего эффекта через рецепторы мелатонина, а также способен индуцировать экспрессию антиоксидантных ферментов. Высвобождение дофамина в прилежащем ядре играет решающую роль в опиоидной зависимости. Взаимодействия между мелатонином и дофаминергическими системами позволяют предположить, что мелатонин может быть потенци-

альным модулятором поведения, связанного с поиском опиоидов.

Таким образом, настоящее исследование продемонстрировало, что мелатонин может ослаблять поведение, связанное с поиском морфина, частично благодаря его взаимодействию с нейротрансмиссией дофамина [16, 17].

В эксперименте на лабораторных крысах при введении физиологических доз мелатонина в условиях стресса отмечали четкое стимулирующее влияние гормона на уровень пролактина в плазме крови, что дало возможность считать этот механизм одним из коррелятов участия мелатонина в стресс-реакции. У животных, подвергшихся стрессу пренатально, мелатонин не влиял на уровень глюкокортикоидов и пролактина, что свидетельствует об утрате способности мелатонина моделировать активированные стрессом эндокринные механизмы [18]. Существует предположение о возможной дисфункции эпифиза или развитии резистентности мелатониновых рецепторов гипоталамуса и гипофиза с потерей антистрессового влияния у подопытных животных [19].

Согласно данным экспериментов на мышах, мелатонин обладает анксиолитической активностью [4]. Осуществлено сравнение эффектов мелатонина (20 мг/кг), селективного частичного агониста к MT2-рецептору UCM765 (5–10–20 мг/кг) и диазепама (1 мг/кг). Уровень тревожного поведения оценивали в приподнятом крестообразном лабиринте, норковой камере и тесте открытого поля. Оказалось, что мелатонин (20 мг/кг) запускал наиболее развернутый и длительный анксиолитический ответ по сравнению с другими исследуемыми препаратами [9, 20]. Диазепам преимущественно угнетал двигательную активность грызунов, а мелатонин и агонист к MT2-рецептору UCM765, наоборот, продлевали нахождение крыс в открытом поле и центральной части крестообразного лабиринта [8].

## Заключение

Таким образом, данные, представленные в настоящем исследовании, свидетельствуют о возможном терапевтическом потенциале мелатонина в качестве потенциального препарата для коррекции расстройств, связанных с употреблением алкоголя у лиц, подвергшихся воздействию стрессовых факторов в раннем возрасте. И поэтому стоит провести дальнейшие исследования с мелатонином в различных дозах и тщательное наблюдение, чтобы найти безопасную стратегию лечения проблем, связанных с чрезмерным употреблением алкоголя.



## Список литературы

1. Морина И.Ю., Михрина А.Л., Романова И.В. Иммуногистохимическое исследование путей влияния дофамина на орексинергические нейроны перифорникальной области гипоталамуса крысы. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова 2018; 104 (6): 692–700. [Morina I.Yu., Mikhrina A.L., Romanova I.V. Immunohistochemical investigation of the ways of dopamine influence on orexinergic neurons of the perifornical hypothalamic area of rats. Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova 2018; 104 (6): 692–700 (In Russ.)].
2. Отеллин В.А., Хожай Л.И., Ордян В.А. Пренатальные стрессорные воздействия и развивающийся головной мозг: адаптивные механизмы, непосредственные и отсроченные эффекты. СПб.: Десятка, 2007. [Otellin V.A., Khozhaj L.I., Ordyan V.A. Prenatal stressors and the developing brain: adaptive mechanisms, immediate and delayed effects. SPb.: Desyatka. 2007 (In Russ.)].
3. Пюрвеев С.С., Сизов В.В., Лебедев А.А. и др. Регистрация изменений уровня внеклеточного дофамина в прилежащем ядре методом быстросканирующей циклической вольтамперометрии при стимуляции зоны вентральной области покрышки, раздражение которой вызывает и реакцию самостимуляции. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова 2022; 108 (10): 1316–1328. [Purveev S.S., Sizov V.V., Lebedev A.A. et al. Registration of Changes in the Level of Extracellular Dopamine in the Nucleus Accumbens by Fast-Scan Cyclic Voltammetry during Stimulation of the Zone of the Ventral Tegmental Area, which Also Caused a Self-Stimulation. Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova 2022; 108 (10): 1316–1328 (In Russ.)].
4. Emet M., Ozcan H., Ozel L. et al. A Review of Melatonin, Its Receptors and Drugs. Eurasian J. Med. 2016; 48 (2): 135–141.
5. Khurshid K.A. Comorbid insomnia and psychiatric disorders: An update. Innovations Clin. Neurosci. 2018; 15. N 3–4: 28.
6. Lembke A. Time to abandon the self-medication hypothesis in patients with psychiatric disorders. Am. J. Drug Alcohol Abuse 2012; 38 (6): 524–529.
7. Partsernyak A.S., Polyakova V.O., Trufanov A.G. et al. Melatonin: Manager of psychosomatic and metabolic disorders in polymorbid cardiovascular pathology. Frontiers in Neuroscience 2022; 16: 989497. doi: 10.3389/fnins.2022.989497.
8. Davies G., Haddock G., Yung A.R. et al. A systematic review of the nature and correlates of sleep disturbance in early psychosis. Sleep Med. Rev. 2017; 31: 25–38.
9. Kaskie R.E., Graziano B., Ferrarelli F. Topographic deficits in sleep spindle density and duration point to frontal thalamo-cortical dysfunctions in first-episode psychosis. J. Psychiatric Res. 2019; 113: 39–44.
10. Rosenwasser A.M. Chronobiology of ethanol: animal models. Alcohol 2015; 49 (4): 311–319.
11. Апраксина Н.К., Авалиани Т.В., Цикунов С.Г. Изменение электрокортикографических показателей крыс в ситуации реальной угрозы жизни в модели витального стресса. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова 2021; 107 (12): 1553–1567. [Apraksina N.K., Avaliani T.V., Cikunov S.G. Change of electrocorticographic indicators of rats in a situation of a real threat to life in the model of vital stress. Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova 2021; 107 (12): 1553–1567 (In Russ.)].
12. Балакина М.Е., Дегтярева Е.В., Некрасов М.С. и др. Воздействие раннего постнатального стресса на психоэмоциональное состояние и развитие склонности к чрезмерному употреблению высокоуглеводной пищи у крыс. Российские биомедицинские исследования 2021; 6 (2): 27–37. [Balkina M.E., Degtyareva E.V., Nekrasov M.S. et al. Effect of early postnatal stress upon psychoemotional state and development of excessive consumption of high-carbohydrate food in rats. Rossijskie biomedicinskie issledovaniya 2021; 6 (2): 27–37 (In Russ.)].
13. Бычков Е.Р., Карпова И.В., Цикунов С.Г. и др. Действие острого психического стресса на обмен моноаминов в мезокортикальной и нигростриатной системах головного мозга крыс. Педиатр 2021. 12 (6). 35–42. [Bychkov E.R., Karpova I.V., Cikunov S.G. et al. The effect of acute mental stress on the exchange of monoamines in the mesocortical and nigrostriatal systems of the rat brain. Pediatr 2021; 12 (6): 35–42 (In Russ.)].
14. Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Ефимов Н.С. и др. Особенности вовлечения дофаминергической и серотонинергической систем мозга в положительные и отрицательные эмоциональные состояния у крыс. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии 2020; 18 (2): 123–130. [Bychkov E.R., Lebedev A.A., Efimov N.S. et al. Features of the involvement of the dopamine and serotonin brain systems in positive and negative emotional states in rats. Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii 2020; 18 (2): 123–130 (In Russ.)].
15. Ветлугин Э.А., Бычков Е.Р., Абросимов М.Е. и др. Анксиолитическое и антидепрессивное действие SNAP 94847, антагониста рецептора 1-го типа меланин-концентрирующего гормона. Педиатр 2022; 13 (1): 25–34. [Vetlugin E.A., Bychkov E.R., Abrosimov M.E. et al. Anxiolytic and antidepressant effects of melanin-concentrating hormone 1 receptor antagonist SNAP 94847. Pediatr 2022; 13 (1): 25–34 (In Russ.)].
16. Brunette M.F., Mueser K.T., Babbitt S. et al. Demographic and clinical correlates of substance use disorders in first episode psychosis. Schizophr. Res. 2018; 194: 4–12.
17. Korotkova T.M., Sergeeva O.A., Eriksson K.S. et al. Excitation of ventral tegmental area dopaminergic and nondopaminergic neurons by orexins/hypocretins. J. Neurosci. 2003; 23 (1): 7–11.
18. Vengeliene V., Noori H.R., Spanagel R. Activation of melatonin receptors reduces relapse-like alcohol consumption. Neuro-psychopharmacol. 2015; 40 (13): 2897.
19. Parekh P.K., Ozburn A.R., McClung C.A. Circadian clock genes: effects on dopamine, reward and addiction. Alcohol 2015; 49 (4). P. 341–349.
20. Thakkar M.M., Sharma R., Sahota P. Alcohol disrupts sleep homeostasis. Alcohol 2015; 49 (4): 299–310.

Поступила в редакцию: 08.11.2022 г.

## Сведения об авторах:

Пюрвеев Сарнг Саналович — ассистент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: dr.purveev@gmail.com; ORCID 0000-0002-4467-2269;

*Брус Татьяна Викторовна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: bant.90@mail.ru; ORCID 0000-0001-7468-8563;

*Васильев Андрей Глебович* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсом иммунопатологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: avas7@mail.ru; ORCID 0000-0002-8539-7128;

*Лебедев Андрей Андреевич* — доктор биологических наук, профессор кафедры педагогики и психологии Санкт-Петербургского университета технологий управления и экономики; 190103, Санкт-Петербург, Лермонтовский пр., д. 44, лит. А; профессор кафедры клинической психологии Санкт-Петербургского государственного института психологии и социальной работы; 199178, Санкт-Петербург, 12-я линия В.О., д. 13, лит. А; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru; ORCID 0000-0003-0297-0425;

*Деданишвили Николай Сергеевич* — студент IV курса педиатрического факультета Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: votrenicolas@mail.ru; ORCID 0000-0001-6231-445X;

*Помигалова Аделина Михайловна* — студентка IV курса педиатрического факультета Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: zheludkova.adelina@mail.ru; ORCID 0000-0003-2043-8125.

**#ТЫ СИЛЬНЕЕ**  
МИНЗДРАВ  
УТВЕРЖДАЕТ.

**БЕСПЛАТНАЯ ПОМОЩЬ**  
в отказе от курения  
**8 800 200 0 200**

**УЗНАЙ БОЛЬШЕ**  
КАК БЫТЬ ЗДОРОВЫМ  
[www.takzdorovo.ru](http://www.takzdorovo.ru)

**БРОСИТЬ КУРИТЬ**  
— ЭТО ПРОСТО!

на правах некоммерческой рекламы