

УДК 612.017: 615.015.6

**ОСОБЕННОСТИ ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ
ПРИ БОЛЕЗНЯХ ЗАВИСИМОСТИ****Невидимова Т.И., Ветлугина Т.П., Батухтина Е.И., Савочкина Д.Н., Найденова Н.Н.,
Никитина В.Б., Лобачева О.А., Менявцева Т.А., Иванова С.А., Бохан Н.А.***ФГБУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья» СО РАМН, Томск,
e-mail: redo@tomsknet.mail.ru*

Цитокины как нейроиммунные мессенджеры играют особую роль при психических расстройствах. Проанализированы противоречия, касающиеся выработки цитокинов при аддиктивной патологии. Механизмы нейровоспаления в развитии опиоидной наркомании могут играть триггерную роль в повышении толерантности к опиоидам. Инфекционный синдром, характерный для пациентов с опиоидной наркоманией, может быть как причиной, так и следствием этих сложных процессов. Наиболее перспективен анализ роли цитокинов в динамике заболевания у пациентов однородной группы. В настоящей работе уровень толерантности был выбран в качестве характеристики этапа опиоидной зависимости, связанной с продукцией провоспалительных цитокинов. Наиболее информативным оказался уровень продукции интерлейкина-1 β . Не исключено, что относительно высокий уровень его продукции может играть протективную роль в развитии зависимости, поскольку ранее нами было показано участие этого цитокина в формировании опиоидной гипоалгезии.

Ключевые слова: цитокины, аддикция, толерантность**FEATURES OF CYTOKINE PRODUCTION IN ADDICTION****Nevidimova T.I., Vetlugina T.P., Batukhtina E.I., Savochkina D.N., Naydenova N.N.,
Nikitina V.B., Lobacheva O.A., Menjavceva T.A., Ivanova S.A., Bokhan N.A.***Mental Health Research Institute, Tomsk, e-mail: redo@tomsknet.mail.ru*

Cytokines as neuroimmune messengers play a special role in mental disorders. Controversy opinions about cytokines in addiction were analyzed. Neuroinflammation may act as trigger in improving tolerance to opioids. Infectious syndrome in patients with opioid addiction can be both a cause and a consequence of these complex processes. Dynamic analysis of the role of cytokines in homogeneous group of patients is the most promising. The opiate tolerance level has been selected as the phase characteristics of addiction associated with the production of proinflammatory cytokines. Interleukin-1 β was more informative. We have previously demonstrated the involvement of this cytokine in the formation of opioid hypoalgesia. It is possible that a high level of interleukin-1 β plays a protective role in the development of addiction.

Keywords: cytokines, addiction, opiate tolerance

Роль цитокинов при психических расстройствах определяется не только их участием в развитии иммунного ответа, но и обеспечением афферентации в сложных нейроиммунных взаимодействиях. В современной литературе анализируются механизмы цитокин-индуцированных депрессивных расстройств, поведенческих девиаций, нейровоспалительных и нейродегенеративных процессов [2; 6].

Наиболее актуальным аспектом участия цитокинов в развитии аддиктивной патологии является возможность их прямого влияния на толерантность к психоактивным веществам. Вскрыты механизмы снижения эффективности опиоидов при хронических болевых синдромах. Опиоиды стимулируют выработку провоспалительных цитокинов глиальными клетками, что приводит к повреждению нейронов, отмене анальгезии, повышению толерантности, создающему предпосылки для формирования зависимости от опиоидов [7]. Несмотря на стройность этой концепции, прямое клиническое подтверждение ее не получено. Во-первых, неоднозначным является соотношение ин-

терлейкинов (ИЛ), продуцируемых глией и клетками крови. Во-вторых, чрезвычайно трудно дифференцировать природу воспалительных процессов при наркотической зависимости, неизбежно сопровождающейся инфекционными заболеваниями.

Имеющиеся сведения о спектре цитокинов при аддиктивной патологии весьма противоречивы, хотя большинство исследователей обращают внимание на высокий уровень провоспалительных цитокинов у аддиктов в сыворотке, сочетающийся с повышением противовоспалительного интерлейкина-10 [5; 8]. Уровень сывороточного интерферона-гамма (ИФН- γ) называется сниженным или повышенным, трактуется как следствие или причина сопутствующих вирусных заболеваний [10]. Анализ продукции интерлейкинов с позиций изменения Th1/Th2 цитокинового баланса более информативен. Ранний период опиоидной и полинаркомании характеризуется выраженной стимуляцией противовоспалительного цитокина ИЛ-10, провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-8) и высокой активностью ИФН- γ , что свидетельствует о сме-

шанном Th1/Th2-типе иммунного ответа. В дальнейшем, в среднем через три года наркозависимости, происходит переключение на Th2-иммунный ответ, связанный с дефицитом ИФН- γ и ростом ИЛ-10 [4].

Целью нашего исследования было установление взаимосвязи между продукцией цитокинов и характеристикой этапа опиоидной зависимости – уровнем толерантности, имеющим количественное выражение.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 46 лиц мужского пола в возрасте 22-28 лет, страдающих опиоидной наркоманией в течение 3-7 лет. Клиническую верификацию проводили согласно основным критериям МКБ-10 (F11.2). В качестве группы сравнения обследовано 28 условно здоровых лиц мужского пола аналогичного возраста.

Методы исследования: клинико-anamnestический, иммунологический (проточная цитометрия, культура крови, иммуноферментный анализ). Изучалась продукция фактора некроза опухолей (ФНО- α), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β). Основным лабораторным показателем являлось содержание цитокинов в супернатантах 48-часовых культур крови, стимулированных липополисахаридом.

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 7.0» для Windows (StatSoft, США). Для сравнения исследуемых выборок использовали непараметрические критерии. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Результаты представлены Median и квартильными интервалами (LQ, UQ).

При обследовании соблюдены принципы информированного согласия и конфиденциальности персональных данных.

Результаты исследования и их обсуждение

В таблице приведены данные продукции цитокинов в обследованных группах. Как видно из таблицы, концентрации исследуемых цитокинов в группе больных опиоидной наркоманией отличаются от соответствующих показателей в группе здоровых лиц. При опиоидной наркомании продукция ИЛ-6 и ИЛ-1 β достоверно превышала контрольный уровень, отмечалось снижение продукции ФНО- α , которое не достигало уровня достоверной значимости.

Таблица

Уровень цитокинов в супернатантах культур крови при опиоидной наркомании

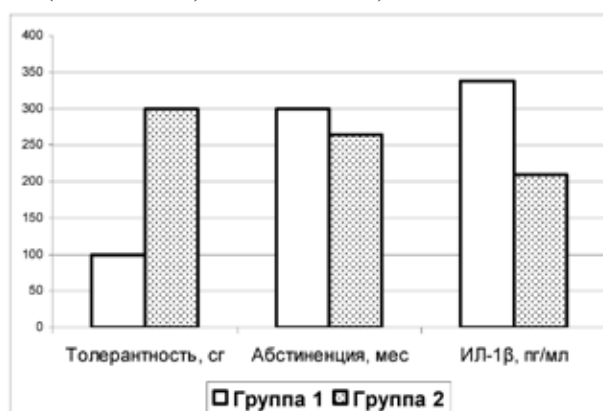
Показатели	Больные опиоидной наркоманией (n=46)	Условно здоровые лица (n=28)
ФНО- α , пг/мл	622,5 (408,3; 895,0)	802,4 (566,4; 982,2)
ИЛ-6, пг/мл	2974,0 (2518,2; 3746,8)*	2320,8 (1802,6; 3420,2)
ИЛ-1 β , пг/мл	245,8 (218,0; 502,4)*	202,6 (120,5; 220,4)

Примечание. * – $p < 0,05$ между больными опиоидной наркоманией и условно здоровыми лицами.

Поскольку повышенный уровень ИЛ-6 обычен для позднего периода зависимости от психоактивных веществ, мы сосредоточили свое внимание на возрастании продукции ИЛ-1 β . Для дальнейшего анализа были выделены две группы зависимых от опиоидов лиц: с высоким (выше контрольного) – 338,4 (210,2; 898,4) пг/мл

(группа 1) и средним (равным контрольному) уровнем продукции данного цитокина – 210,4 (200,7; 229,9) пг/мл (группа 2).

В группе 1 наблюдается тенденция к возрастанию толерантности и к снижению возраста манифестации абстинентного синдрома по сравнению с группой 2 (рисунок).



Клинико-anamnestические показатели и уровень продукции ИЛ-1 β при опиоидной зависимости
Примечание. Толерантность – толерантность к опиоидам в сантиграммах; абстиненция – возраст манифестации абстинентного синдрома в месяцах

Результаты обсуждаются с учетом сведений о сопряженности регуляции иммунной и болевой чувствительности. ИЛ-1 β способен оказывать влияние на ноцицепцию, вызывая как гипералгезию, так и анальгезию в зависимости от регионарных особенностей воздействия на гипоталамус и корковые механизмы регуляции боли, дозы цитокина [9]. Выявленные нами особенности могут свидетельствовать о том, что для лиц с менее агрессивным течением опиоидной зависимости характерно увеличение уровня продукции ИЛ-1 β , сочетающееся с выявленным нами ранее снижением болевой чувствительности [1; 3]. При возрастании тяжести течения синдрома зависимости от опиоидов наблюдается отсутствие изменений уровня продукции ИЛ-1 β и болевой чувствительности при наличии сдвигов продукции ФНО- α и ИЛ-6.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-15-00183).

Список литературы

1. Интерферон и другие цитокины при основной нервно-психической патологии / Н.Н. Найденова, В.Я. Семке, Т.И. Невидимова и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2001. – № S1. – С. 85-87.
2. Клименко В.М. Цитокины и нейробиология поведения больного. В кн.: Актуальные проблемы нейроэндокринологии / Под ред. В.Г. Шаляпиной, П.Д. Шабанова. – СПб.: Элби-СПб. – 2005. – С. 249–306.
3. Особенности продукции цитокинов при формировании психических и поведенческих расстройств, вызванных употреблением психоактивных веществ / Д.Н. Коконова, Е.И. Батухтина, Т.И. Невидимова и др. // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2009. – № 3. – С. 10–13.
4. Шаркова В.А. Роль цитокинов в иммунопатогенезе наркозависимости // Аллергология и иммунология. – 2007. – Т.8. – № 2. – С. 225–230.
5. Changes of the immune cells, cytokines and growth hormone in teenager drug addicts / Y.M. Kuang, Y.C. Zhu, Y. Kuang et al. // Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi. – 2007. – V. 23, № 9. – P. 821–824.
6. Exploring of neuroimmunopharmacology of opioids: an integrative review of mechanisms of central immune signaling and implications for opioid analgesia / M.R. Hutchinson, E. Shavit, P.M. Grace et al. // Pharmacol. Rev. – 2011. – V. 63. – P. 772–810.
7. Glia as the «bad guys»: implications for improving clinical pain control and the clinical utility of opioids. Norman Cousins Lecture / L.R. Watkins, M.R. Hutchinson, A. Ledebauer et al. // Brain Behav Immun. – 2007. – № 2. – P. 131–177.
8. T-helper 1 and 2 serum cytokine assay in chronic opioid addicts / A. Azarang, M. Mahmoodi, S. Rajabalian et al. // Eur Cytokine Netw. – 2007. – V. 18, № 4. – P. 210–214.
9. The opposing effects of interleukin-1 beta microinjected into the preoptic hypothalamus and the ventromedial hypothalamus on nociceptive behavior in rats / T. Oka, K. Oka, M. Hosoi et al. // Brain Res. – 1995. – № 1. – P. 271–279.
10. The plasma levels of the cytokines in opium-addicts and the effects of opium on the cytokines secretion by their lymphocytes / S. Nabati, G. Asadikaram, M.K. Arababadi et al. // Immunol Lett. – 2013. – V. 152, № 1. – P. 42–46.