УДК 612.014.469

### ВЛИЯНИЕ ТАКТИВИНА И МИЕЛОПИДА НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ЗАВИСИМОСТИ ОТ МОРФИНА

### Сорокина Н.С., Михневич Н.В.

ФГБНУ НИИ молекулярной биологии и биофизики, Hoвосибирск, e-mail: nina@niimbb.ru

Исследовано влияние двух иммуномодулирующих препаратов, применяемых в период формирования зависимости от морфина, на иммунную систему животных. Показано, что введение Миелопида и Т-активина оказывает иммунокорригирующее действие на клеточный иммунитет что, возможно, вносит определенный вклад в увеличение сроков формирования хронической зависимости.

Ключевык слова: морфин, Миелопид, Тактивин, реакция гиперчувствительности замедленного типа, Т-лимфоциты

# INFLUENCE OF TACTIVIN AND MYELOPID ON IMMUNE SYSTEM DURING DEVELOPMENT OF MORPHINE DEPENDENCE

#### Sorokina N.S., Mikhnevich N.V.

Institute of Molecular Biology and Biophysics, Novosibirsk, e-mail: nina@niimbb.ru

We have studied two immunomodulating medicines administrated during period of drug dependence development. We have estimated their influence on animal immune system. It was shown that Myelopid and Tactivin produced immunocorrective effect on cell immunity. Possibly, it can be a reason of prolongation of period of chronic addiction development.

Keywords: morphine, Myelopid, Tactivin, T-lymphocyte, reaction of delayed-type hypersensitivity

Длительное употребление опийных наркотиков приводит к формированию иммунодефицита, который характеризуется нарушением гуморального и клеточного иммунитета, включая повышенный апоптоз лимфоцитов, дефицит Т-хелперов с инверсией соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры, снижение количества NK-клеток, нарушение антителогенеза, фагоцитоза, цитокинового и хемокинового баланса [6, 9]. Для коррекции нарушений в иммунной системе при опийной наркомании в настоящее время применяют различные иммуномодуляторы в том числе Тактивин и Миелопид [2]. Ранее нами было показано, что введение препаратов Миелопид и Тактивин в ходе развития зависимости от морфина достоверно увеличивало время, необходимое для формирования хронической зависимости у животных на модели принудительного спаивания с 25 дней [9] до 32 и 34-35 дней, соответственно [4].

**Целью работы** являлась оценка влияния иммунокорригирующего действия препаратов Тактивин и Миелопид на функции клеточного иммунитета животных в процессе формирования зависимости от морфина.

#### Материалы и методы исследования

В экспериментах были использованы крысы Вистар (n = 54) в возрасте 1,5 мес. (Лаборатория разведения экспериментальных животных ИЦиГ, г. Новосибирск). Крыс содержали в индивидуальных клетках, при световом режиме 12 часов день/ ночь и свободном доступе к еде. Работа проведена с соблюдением принципов гуманности, изложенных

в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, и одобрена комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ НИИ МББ.

Животные были разделены на 4 группы – одна контрольная и три опытные. Разброс в группах по исходной массе не превышел ± 10%. У животных опытных групп для развития хронической опиатной зависимости использовали протокол поступления морфина с питьевой водой, содержащей 2% сахарозы для маскировки горького вкуса. Концентрацию морфина в потребляемой жидкости изменяли следующим образом: 0,1 мг/ мл, 0,2 мг/мл, 0,3 мг/ мл – в течение 48 часов каждая, и 0,4 мг/мл – в течение всего последующего периода. Контрольная группа животных получала 2% раствор сахарозы. Первая и вторая опытные группы животных получали внутрибрющинные инъекции Миелопида (ООО НПЦ «Медицинская иммунология») 100 µг/кг веса или Тактивина (ОАО «Биомед» им. И. Мечникова) 10µг/кг веса в 1-й и 10-й дни спаивания. Животные третьей опытной и контрольной групп получали инъекции изотонического раствора хлорида натрия.

Индукцию гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) проводили по методу Langrange Р.Н. [8]. Животным внутрибрюшинно вводили стандартный антиген – эритроциты барана (ЭБ) в дозе 1х108 клеток в объеме 0,5 мл раствора Хэнкса. Через 4 суток после иммунизации, животным под апоневроз стопы задней правой лапы вводили разрешающую дозу эритроцитов барана 5x10<sup>7</sup> в объеме 0,1 мл раствора Хэнкса. В левую заднюю лапку вводили стерильный физиологический раствор в том же объеме. Реакцию гиперчувствительности замедленного типа оценивали через 24 часа после введения разрешающей дозы антигена. Интенсивность кожной реакции оценивали по разности толщины стоп левой и правой задних лапок животного, определяемой с помощью инженерного микрометра МК-0-25. Индекс реакции (ИР) определяли для каждого животного по формуле: MP = (Pon- Pk)/Pk x 100%; Pon - onыт, Pk - контроль.

Влияние Миелопида или Тактивина на реакцию гиперчувствительности замедленного типа у крыс Вистар на 25 день применения морфина

	контроль	морфин	морфин + Миелопид	морфин + Тактивин
ГЗТ	$4,86 \pm 0,98 $ (n = 12)	$1,6 \pm 0,93 \text{ (n = 6); p } \le 0,05$	$4,62 \pm 0,94 $ (n = 6)	$5,7 \pm 1,6 \ (n = 6)$

Статистическую обработку результатов проводили в программе «Statistica 9.0». Данные представлены в виде арифметического среднего (М)  $\pm$  стандартная ошибка среднего. Для оценки достоверности различий использовали критерий Манна-Уитни. Различия между группами считались достоверными при уровне значимости р < 0,05.

## Результаты исследования и их обсуждение

Исследование влияния препаратов Тактивин и Миелопид на иммунную систему при формировании зависимости от морфина у животных проводили с использованием реакции гиперчувствительности замедленного типа, отражающей активность клеточного звена иммунной системы.

Анализ полученных данных показал, что на 25 день потребления наркотика у животных, получавших инъекции изотонического раствора хлорида натрия, выявлено достоверное угнетение реакции ГЗТ (в 3,06 раза;  $p \le 0,05$ ) по сравнению с группой контроля и двумя опытными группами (таблица).

Достоверное иммуносупрессивное действие морфина сохранялось на 30-й и 35-й дни спаивания при сравнении с контрольной группой (в 2,4 раза и 1,6 раз (р  $\leq$  0,05), соответственно).

У животных, получавших инъекции иммуномодуляторов Миелопида или Тактивина, на 25-й день спаивания интенсивность реакции ГЗТ не отличалась от реакции в контрольной группе. На 30-й день спаивания отмечено ингибирование реакции ГЗТ в 2,07 раза в группе, получавшей Тактивин, по сравнению с контрольной (р≤0,05), что говорит о снижении реактивности клеточного звена иммунитета. В то же время реакция у группы, получавшей Миелопид, хотя и снижалась, но достоверных различий с контрольной группой не было выявлено.

Супрессия индукции реакции гиперчувствительности замедленного типа при действии экзогенных опиатов показана на различных моделях экспериментальных животных с опиатной зависимостью [6] и подтверждена клиническими данными, полученными при оценке состояния отдельных компонентов неспецифической резисцентности у наркозависимых лиц [7, 10]. Иммуномодулирующее действие Тактивина выражается в адекватном изменении функционального состояния клеток Т-системы иммунитета, тенденцией к восстановлению баланса субпопуляций Т-лимфоцитов и их функциональной активности [1]. Действие Миелопида основано на том, что он не только активирует эффекторные клетки гуморального иммунного ответа, продуцирующие антитела, но также стимулирует функциональную активность фагоцитов, усиливает активность Т-киллеров [5], входящий в его состав миелопептид (МП-1) нормальзует баланс Т-хелперы/Т-супрессоры, специфически связываясь с Т-хелперными клетками [5]. Использование обоих иммуномодуляторов в процессе развития хронической зависимости от морфина предотвращает супрессию реакции гиперчувствительности замедленного типа и, тем самым, вероятно, вносит определенный вклад в увеличение сроков формирования хронической зависимости.

#### Заключение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что введение препаратов Миелопид или Тактивин во время формирования опиатной зависимости у крыс оказывает иммунокорригирующее действие на клеточный иммунитет.

#### Список литературы

- 1. Беседнова Н.Н. Регуляция иммунных процессов пептидами природного происхождения Н.Н // Антибиотики и химиотерапия. -1999. -№ 1. -C. 31–35.
- 2. Гамалея Н.Б. Нарушения клеточного иммунитета у больных опийной наркоманией и их коррекция с помощью тактивина // Материалы XIII съезда психиатров России. Москва, Российское общество психиатров. 2000. С. 35.
- 3. Гасанов А.Б. Функциональная морфология органов иммунной системы при опиатной наркомании // Современные проблемы науки и образования. -2009. -№ 6. -C. 47–51.
- 4. Михневич Н.В., Старостина М.В., Колосова Н.Г. Влияние Миелопида и Тактивина на формирование хронической опиатной зависимости у крыс Вистар и ОХҮЅ // Вестник Уральской медицинской академической науки. Тематический выпуск по аллергологии и иммунологии № 2/1 (29). Екатеринбург, 2010. С. 174.
- 5. Петров Р.В., Михайлова А.А., Фонина Л.А. Костномозговые иммунорегуляторы миелопептиды // Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева. -2005. Т. 49, № 1. С. 55-63.
- 6. Eisenstein T.K. Effects of opioid tolerance and withdrawal on the immune system // J. Neuroimmune Pharmacol. -2006. N<sub>2</sub> 1. P. 237–249.
- 7. Eisenstein T.K., Hilburger M.E. Opioid modulation of immune responses: Effects on phagocyte and lymphoid cell populations // J. Neuroimmunol. 1998. Vol. 83, № 1/2. P. 36–44.
- 8. Lagrange P.H., Mackaness G.B., Miller T.E. Potentiation of T-cell-mediated immunity by selective suppression of antibody formation with cyclophosphamide // J. Exp Med. 1974. Vol. 139,  $N\!\!_{2}$  6. P. 1529–1539.
- 9. Pourmotabbed A. Facilitating effects of morphine dependence on spatial learning and memory in rat // DARU J. Pharmaceutical Sciences. -2007. Vol. 15, N<sub>2</sub> 3. P. 156–161.
- 10. Rogers T.J. Bidirectional heterologous desensitization of opioid and chemokine receptors // Ann N Y Acad Sci. 2000. Vol. 917. P. 19–28.