

ФАКТОРЫ ИММУНОЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ НА ЭТАПЕ ФОРМИРОВАНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ

© 2019 г. Т. П. Ветлугина*, В. Б. Никитина, А. И. Мандель,
А. С. Бойко, В. Д. Прокопьева, Н. А. Бохан

*E-mail: vetlug@mail.tomsknet.ru

Научно-исследовательский институт психического здоровья ФГБНУ «Томский
национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»
(НИИ психического здоровья Томского НИМЦ), Томск, Россия

Поступила: 07.03.2019. Принята: 20.03.2019

Цель исследования — изучение динамики иммуноэндокринных факторов у больных с алкогольной зависимостью в процессе терапии абстинентного синдрома и постабстинентного состояния. У 35 мужчин с алкогольной зависимостью в динамике формирования терапевтической ремиссии исследовали уровень спонтанной продукции иммунокомпетентными клетками спектра цитокинов; в сыворотке крови — гормонов. Контроль — 19 практически здоровых мужчин. Установлена гиперпродукция провоспалительных цитокинов, повышение концентрации кортизола, снижение концентрации Т3 и Т4. Выявлена зависимость $IFN\gamma$, IL-1 α , IL-2 и тестостерона от особенностей ремиссии, что позволяет рассматривать эти факторы в качестве кандидатов в биомаркеры прогноза устойчивости ремиссии.

Ключевые слова: цитокины, гормоны, алкогольная зависимость, абстинентный синдром, постабстинентное состояние, ремиссия

DOI: 10.31857/S102872210006447-6

Адрес: 634014, Томск, ул. Алеутская, 4., НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, лаборатория клинической психонейроиммунологии и нейробиологии. Ветлугина Тамара Парфеновна. Тел. +7(3822)724–415, +79138890190 (моб.)

E-mail: vetlug@mail.tomsknet.ru

Авторы:

Ветлугина Т. П., д-р биол. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ, в.н.с. лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии, руководитель отдела биологической психиатрии и наркологии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, Томск, Россия;

Никитина В. Б., д-р мед. наук, заведующая лабораторией клинической психонейроиммунологии и нейробиологии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, Томск, Россия;

Мандель А. И., д-р мед. наук, проф., в.н.с. отделения аддиктивных состояний НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, Томск, Россия;

Бойко А. С., канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, Томск, Россия;

Прокопьева В. Д., д-р биол. наук, в.н.с. лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, Томск, Россия;

Бохан Н. А., д-р мед. наук, проф., академик РАН, заведующий отделением аддиктивных состояний, директор НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, Томск, Россия.

ВВЕДЕНИЕ

Длительное употребление алкоголя сопровождается нарушением нейроиммуноэндокринных процессов, приводящим к срыву нейрогуморальных компенсаторных механизмов и формированию алкогольной зависимости [1]. Существующие методы лечения больных алкоголизмом, как правило, не являются гарантией стойкой ремиссии, достигнутой в результате интенсивной терапии [2]. Актуальной проблемой наркологии остается поиск биологических маркеров эффективности терапии при алкогольной зависимости и прогноза длительности терапевтической ремиссии. В данном аспекте представляет интерес изучение иммуноэндокринных факторов у больных алкоголизмом на этапе формирования терапевтической ремиссии.

Целью настоящего исследования было изучение динамики иммуноэндокринных факторов у больных с алкогольной зависимостью в процессе терапии абстинентного синдрома и постабстинентного состояния.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В группу обследования были включены 35 мужчин в возрасте 18–55 лет с диагнозом по МКБ-10 «Психические и поведенческие расстройства в результате употребления алкоголя (синдром зависимости – F10.21 и синдром отмены – F10.30). Лабораторные исследования пациентов проведены на этапе формирования терапевтической ремиссии в динамике терапии абстинентного синдрома и постабстинентного состояния: 1 точка на 3–5 день поступления пациента в стационар; 2 точка – на 20 (± 5) день терапии. Контролем при биологических исследованиях служили образцы крови 19 практически здоровых мужчин соответствующего возраста. Уровень спонтанной продукции цитокинов (IFN γ , IL-17A, IL-1ra, IL-1b, IL-2, IL-6, IL-8, TNF α) иммунокомпетентными клетками (ИКК) определяли по их концентрации в супернатантах культуры крови в среде DMEM на мультиплексном анализаторе MAGPIX (Luminex, USA) с наборами реагентов производства MILLIPLEX® MAP (Merck, Darmstadt, Germany). Концентрацию гормонов в сыворотке крови (кортизол, тестостерон, тиреотропный гормон – ТТГ, трийодтиронин свободный – Т3, тироксин свободный – Т4) определяли методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов ИФА-БЕСТ (ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», Новосибирск, Россия). Исследование с участием людей проведено с соблюдением принципов информированного согласия и одобрено Локальным этическим комитетом при НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 112 от 26.06.2018 г.). Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета программ STATISTICA для Windows, версия 12.0. Описательная статистика представлена медианой (Me) и межквартильным интервалом (LQ–UQ). Использовали уровень достоверности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В 1 точке выявлено повышение спонтанной продукции практически всех цитокинов, и концентрация их в супернатантах культуры клеток крови здоровых лиц и пациентов составила в pg/ml соответственно: IFN γ : 0,13 (0,060–2,68); 7,66 (6,78–8,56), $p = 0,0006$; IL-17A: 1,19 (0,10–8,28); 8,66 (8,38–9,03), $p = 0,00002$; IL-1ra: 4,47 (1,0–7,33); 27,06 (24,85–27,45), $p = 0,0002$; IL-1b: 3,85 (0,50–8,07); 4,06 (3,73–4,56), $p = 0,046$; IL-2: 1,91 (0,06–1,25); 2,41 (2,29–2,64), $p = 0,004$; IL-6: 3,46 (0,64–13,42); 10,63 (7,17–11,00), $p = 0,24$;

IL-8: 262,34 (75,26–625,41); 232,08 (15,41–289,41), $p = 1,0$; TNF α : 5,62 (0,95–6,98); 11,11 (10,18–12,52), $p = 0,026$. Во второй точке обследования цитокиновый профиль практически не изменялся. Показано, что длительное употребление алкоголя приводит к каскаду воспалительных реакций с увеличением продукции провоспалительных цитокинов активированной микроглией и периферическими лимфоцитами [3].

Исследование гормонального спектра установило в 1 точке повышение по сравнению с контролем концентрации кортизола (717,17 (426,30–965,40), в контроле 465,80 (365,09–503,96) нмоль/л, $p = 0,000001$); тестостерона (19,53 (15,61–25,42), в контроле 17,14 (12,79–20,36) нмоль/л, $p = 0,012$); снижение концентрации Т3 (3,23 (2,84–3,58), в контроле (5,45 (5,00–6,09) пмоль/л, $p = 0,000004$) и Т4 (8,47 (6,89–10,21), в контроле (11,07 (9,70–12,71) пмоль/л, $p = 0,0002$).

Во второй точке обследования установлено дальнейшее повышение концентрации кортизола ($p = 0,0397$ относительно к 1 точке) и снижение концентрации тестостерона до уровня контроля и по сравнению с 1 точкой обследования ($p = 0,0055$). Считается, что длительное чрезмерное потребление алкоголя, а также его отмена являются мощным стрессором, стимулирующим гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось и синтез глюкокортикоидов, вызывая стойкую дисрегуляцию систем вознаграждения мозга [4]. Известно также, что гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось влияет на гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему, вступая с ней в реципрокные отношения.

Проведен предварительный анализ клинико-биологических взаимосвязей. Рассматривались группы пациентов с безремиссионным течением и неустойчивой ремиссией длительностью 1–6 месяцев (1 группа) и с полной ремиссией длительностью 1–2 года и более (2 группа). В 1 точке исследования у пациентов 1 группы по сравнению с пациентами 2 группы установлен высокий уровень спонтанной продукции IFN γ (15,07 (11,84–21,3) и 7,44 (6,78–8,33) pg/ml, $p = 0,03$); IL-1ra (32,53 (29,16–35,91) и 24,00 (21,77–26,15), pg/ml, $p = 0,05$); IL-2 (5,21 (3,15–6,06) и 2,58 (2,53–2,76) pg/ml, $p = 0,04$). Кроме того, в сыворотке крови пациентов 1 группы концентрация тестостерона была достоверно выше по сравнению с контролем (22,38 (19,50–26,90) нмоль/л, $p = 0,012$), тогда как во 2 группе этот параметр значимо не отличался от контроля (19,46 (17,90–22,33) нмоль/л, $p = 0,118$). В лите-

ратуре обсуждаются половые различия в эпидемиологии, этиологии и патогенезе алкогольной зависимости. Показано, что у мужчины с высоким уровнем тестостерона чаще диагностируется алкогольная зависимость, чем у мужчин с низким уровнем тестостерона [5].

В целом, проведенные исследования выявили у больных с алкогольной зависимостью в динамике формирования терапевтической ремиссии гиперпродукцию провоспалительных цитокинов, повышение концентрации кортизола. Выявлена зависимость продукции ряда цитокинов и концентрации тестостерона от особенностей ремиссии, которые в дальнейшем могут рассматриваться в качестве кандидатов для включения в состав комплексного биомаркера оценки эффективности терапии и прогноза устойчивости ремиссии.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и администрации Томской области в рамках научного проекта № 18-44-700002/18.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Vetreno R. P., Crews F. T. Current hypotheses on the mechanisms of alcoholism. *Handb Clin Neurol.* 2014, 125, 477–497. doi: 10.1016/B978-0-444-62619-6.00027-6
2. Мандель А. И., Артемьев И. А., Ветлугина Т. П., Иванова С. А., Невидимова Т. И., Прокопьева В. Д., Аболонин А. Ф., Шушпанова Т. В. Биологические предикторы, клинко-патогенетические механизмы формирования и профилактика аддиктивных состояний в различных социальных группах (итоги комплексной темы НИР ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН, 2009–2012 гг.) *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2013, 4(79), 40–48. [Mandel A. I., Artemyev I. A., Vetlugina T. P., Ivanova S. A., Nevidimova T. I., Prokopyeva V. D., Abolonin A. F., Shushpanova T. V. Biological predictors, clinical-pathogenetic mechanisms of formation and prevention of addictive states in various social groups (results of the complex research topic of the FSBI NIIPZ, SB RAMSci, 2009–2012). *Siberian Journal of Psychiatry and Addiction Psychiatry.* 2013, 4 (79), 40–48.]
3. Crews F. T., Lawrimore C. J., Walter T. J., Coleman L. G. Jr. The role of neuroimmune signaling in alcoholism. *Neuropharmacology.* 2017, 1, 122, 56–73. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.01.031
4. Blaine S. K., Sinha R. Alcohol, stress, and glucocorticoids: From risk to dependence and relapse in alcohol use disorders. *Neuropharmacology.* 2017, 122, 136–147. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.01.037.
5. Lenz B., Müller C. P., Stoessel C., Sperling W., Biermann T., Hillemecher T., Bleich S., Kornhuber J. Sex hormone activity in alcohol addiction: integrating organizational and activational effects. *Prog Neurobiol.* 2012, 96(1), 136–63. doi: 10.1016/j.pneurobio.2011.11.001.

FACTORS OF IMMUNOENDOCRINE REGULATION IN ALCOHOL DEPENDENCE AT THE STAGE OF FORMATION OF THERAPEUTIC REMISSION

© 2019 T. P. Vetlugina*, V. B. Nikitina, A. I. Mandel, A. S. Boiko,
V. D. Prokopieva, N. A. Bokhan

*E-mail: vetlug@mail.tomsknet.ru

Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center
of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Received: 07.03.2019. Accepted: 20.03.2019

The aim of the study was to study the dynamics of the immunoendocrine factors in patients with alcohol dependence in the process of therapy of withdrawal syndrome and post-withdrawal state. In 35 men with alcohol dependence in the dynamics of formation of therapeutic remission, the level of spontaneous production of spectrum of cytokines by immunocompetent cells was investigated; in the blood serum – hormones. Control – 19 practically healthy men. Hyperproduction of proinflammatory cytokines, increase in the concentration of cortisol, decrease in the concentration of T3 and T4 were established. Dependence of IFN γ , IL-1ra, IL-2 and testosterone on character of remission was revealed that allows considering these factors as candidates into biomarkers of prediction of the stability of remission.

Key words: cytokines, hormones, alcohol dependence, withdrawal syndrome, post-withdrawal state, remission

Authors:

Vetlugina T. P., ✉ D. Sc., Prof., lead researcher of the Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Head of the Department of Biological Psychiatry and Narcology, Mental Health Research Institute of Tomsk NRMC, Tomsk, Russia.

E-mail: vetlug@mail.tomsknet.ru;

Nikitina V. B., MD, Head of the Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute of Tomsk NRMC, Tomsk, Russia;

Mandel A. I., MD, Prof., lead researcher of Addictive States Department, Mental Health Research Institute of Tomsk NRMC, Tomsk, Russia;

Boiko A. S., PhD, researcher of the Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, Mental Health Research Institute of Tomsk NRMC, Tomsk, Russia;

Prokopieva V. D., D. Sc., lead researcher of Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Head of the Department of Biological Psychiatry and Narcology, Mental Health Research Institute of Tomsk NRMC, Tomsk, Russia;

Bokhan N. A., MD, Prof., academician of RAS, Head of Addictive States Department, Director of Mental Health Research Institute of Tomsk NRMC, Tomsk, Russia.